

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D.

ÇOCUK NEFROLOJİSİ BİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANTASYON UYGULANAN ÇOCUKLARDA
BÜYÜMENİN VE KEMİK HASTALIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. BAHAR BÜYÜKKARAGÖZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SEVCAN A. BAKKALOĞLU EZGÜ

ANKARA – 2012

İÇİNDEKİLER

KONU	SAYFA
1. GİRİŞ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34-37
4. BULGULAR	38-52
5. TARTIŞMA	53-65
6. SONUÇLAR.....	66-70
7. ÖZET	71-72
8. KAYNAKLAR	73-87
9. EKLER.....	87-92

KISALTMALAR

OP: Osteoporoz

RTX: Renal transplantasyon

KBH: Kronik böbrek hastalığı

CS: Kortikosteroid

hiperPTH: Hiperparatiroidizm

DEXA: Dual energy x-ray absorptiometry

KMD: Kemik mineral dansitometrisi

RANK: Nükleer faktör kappa B'nin aktivator reseptörü

RANK-L: RANK-ligand

OPG: Osteoprotegerin

FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

PTH: Parathormon

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

ALP: Alkalen fosfataz

ROD: Renal osteodistrofi

TGF-beta: Transforming growth factor-beta

CNI: Kalsinörin inhibitörü

CsA: Siklosporin A

MMF: Mikofenolat mofetil

SRL: Sirolimus

AZA: Azatiopirin

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Mg: Magnezyum

USG: Ultrasonografi

TNFRS: Tumor necrosis factor receptor superfamily

IL-1: İnterlökin-1

TNF-alfa: Tümör nekroz faktörü-alfa

bFGF: Temel fibroblast büyüme faktörü

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton diyalizi

Na: Sodyum

CKD-MBD: Kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozuklukları

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

BH: Büyüme hormonu

RRT: Renal replasman tedavisi

NAPRTCS: North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study

VA: Vücut Ağırlığı

BUN: Kan üre nitrojeni

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

RIA: Radioimmunoassay

VKİ: Vücut kitle indeksi

VUR: Vezikoüreteral reflü

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

GİRİŞ

Çocuklarda osteoporozun (OP) primer bir sağlık problemi olduğu bilinmektedir (1). Renal transplantasyon (RTX) uygulanan hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) sürecinde varolan bozukluklar post-RTX dönemde kısmen düzelse de, başarılı bir RTX'a rağmen oluşan kemik metabolizması değişiklikleri önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır (2,3). Post-RTX dönemde de osteopeni ve osteoporoz gelişebildiği, var olan osteoporozun kötüleşebildiği ve buna bağlı olarak kemik kırığı riskinin artabileceği bilinmektedir (4,5,6). Başta kortikosteroidler (CS) olmak üzere immünsüpresif tedaviler, persistan hiperparatiroidizm (hiperPTH), vitamin D eksikliği ve zamanla gelişen graft disfonksiyonu gibi çeşitli faktörler post-RTX kemik hastalığı için risk oluşturmaktadır (3,7,8). Çeşitli çalışmalarda pediatrik RTX hastalarında post-RTX OP %45-62 arasında bulunmuş olup, bu hastalarda ortalama beş yıllık izlemde %8 olguda kırık geliştiği de gösterilmiştir (9,10,11,12).

Günümüzde RTX hastalarında post-RTX dönemde gelişen osteoporoz dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) yöntemi kullanılarak kemik mineral dansitometrisi (KMD) ölçümü ile değerlendirilmektedir (13). Bununla beraber bu yöntem ile kemiğin sadece iki boyutlu olarak değerlendirilmesi ve altta yatan kemik histoloji bozukluklarının gösterilememesi gibi nedenlerden dolayı DEXA ile KMD ölçümlerinin güvenilirliğinin düşük olduğu düşünülmektedir (14,15). Ayrıca RTX hastalarında DEXA ile kırık oranlarının belirleyiciliği de böbrek hastalığı olmayan bireylerden daha düşük bulunmuştur (3,4).

Son yıllarda kemik döngüsüne etki eden birtakım yeni belirteçler bulunmuştur. Nükleer faktör kappa B'nin aktivatör reseptörü (RANK), RANK-ligand (RANK-L) ve osteoprotegerin (OPG)'nin osteoklast farklılaşması ve proliferasyonunda önemli etkileri olduğu anlaşılmıştır (1). Kemik yıkımı sırasında RANK-L osteoklast öncüleri ve olgun osteoklastlar üzerinde yer alan reseptörü olan RANK'a bağlanarak direkt olarak osteoklast farklılaşmasını ve olgunlaşmasını başlatır ve osteoklast apoptosisini engeller (16). Osteoprotegerin ise etkilerini

RANK/RANK-L etkileşimi başlamadan önce tuzak reseptör şeklinde davranıp RANK-L'a bağlanarak gerçekleştirir ve kemik yıkımını engeller (17). Çeşitli çalışmalarda KBH sürecinde yüksek olan OPG düzeylerinin post-RTX dönemde düştüğü gösterilmiş olup, bu durumun kemik kaybının bağımsız bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (18,19,20). Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) de esas olarak osteositlerden salınan fosfatürik bir hormon olup, KBH sürecinin erken evrelerinden itibaren yükselmeye başlar (21). Post-RTX dönemde ise FGF-23 düzeylerinin hızla düştüğü gösterilmiştir (22,23). Günümüzde FGF-23'ün de fosfatüriye yol açarak veya kemik mineralizasyonu üzerindeki direkt etkilerine bağlı olarak post-RTX OP ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (24,25).

Renal transplantasyon hastalarında pre-RTX dönemde oluşan büyüme geriliğinin genellikle post-RTX dönemde kompanse edilemediği ve başarılı RTX'lerden sonra bile büyümenin istenen düzeylerde olmadığı bilinmektedir (26,27). Renal transplantasyon sonrasında büyüme pre-RTX büyüme geriliğinin derecesi, RTX yapılma yaşı, graftın iyi fonksiyon gösterip göstermemesi, donör tipi ve CS tedavisi gibi faktörlerden etkilenmekte olup, hastalarda pubertal büyüme atağının da normal çocuklara kıyasla geciktiği görülmüştür (27,28).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda kliniğimizde izlenen RTX hastalarında büyüme geriliği sıklığının belirlenmesi ve buna etki eden faktörlerin araştırılması, ek olarak süregelen veya tedaviye sekonder oluşabilecek kemik hastalığını ortaya koymak amacıyla DEXA ile KMD ölçümlerinin yanısıra kemik mineralizasyonunu düzenleyen serum OPG, RANK-L, FGF-23, parathormon (PTH), 25 hidroksi (OH) vitamin D ve 1,25 dihidroksi ((OH)₂) vitamin D düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu belirteç düzeylerinin büyüme ve kemik yoğunluğu üzerine değişik etkilerinin belirlenmesi durumunda hastalarımıza verilecek immünsüpresif tedavilerin daha iyi ayarlanabileceği, hastaların kemik komplikasyonlarına bağlı olarak uzun dönemdeki morbiditelerinin azalacağı ve bu komplikasyonların daha erken tanınarak uygun tedavilerin verilmesiyle hastaların yaşam kalitelerinin artırılabilceği düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

ÇOCUKLARDA OSTEOPOROZ:

Çocukluk ve ergenlik dönemi kemik kitlesi oluşumunun %90'ından fazlasının gerçekleştiği dönem olması nedeniyle büyük önem taşıyan bir süreçtir (29). On sekiz yaşına kadar oluşan zirve kemik kitlesi daha az olan kişilerde erişkin dönemde kırık riskinin arttığı bilinmektedir (30).

Günümüzde çocuklarda osteoporozun primer bir sağlık problemi olduğu hakkında farkındalık giderek artmaktadır. Osteoporozun genelde yaşlıları veya kronik hastalığı olan erişkinleri etkilediği düşünülmekteyken, son zamanlarda bu tablonun aynı zamanda çocukluk çağıının da önemli bir problemi olduğu anlaşılmıştır (1).

Erişkinlerde DEXA yöntemi ile genç erişkin ortalamasının 2.5 standart sapma (SD) altında kemik yoğunluğu saptanması osteoporoz, 1.0-2.5 SD arasında olması ise osteopeni olarak tanımlanmaktadır (31). Pediatrik yaş grubunda bu tanımlardan biraz farklı olarak patolojik kırık öyküsü olması, düşük kemik mineral içeriği ve yoğunluğu gibi kriterler de kullanılmaktadır (32).

Çocuklarda osteoporoz yapan birçok neden olmakla birlikte bunların çoğu birtakım hastalıklara ve tedavilere (özellikle CS'ler gibi) sekonder gelişen osteoporozdur. Osteoporozun sekonder nedenleri primer (idiopatik) osteoporoza göre çok daha sık görülmektedir (1).

En sık görülen primer osteoporoz nedeni osteogenesis imperfektadır. Bu grupta idiopatik juvenil osteoporoz da yer alır. Sekonder nedenler değerlendirildiğinde kemik metabolizmasını etkileyen sistemik lupus eritematosus (SLE), juvenil idiopatik artrit (JIA), nefrotik sendrom (NS) gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar (yüksek inflamatuvar sitokin düzeylerine ve CS kullanımına bağlı olarak), hormon düzeylerinde değişikliklerle seyreden diabetes mellitus

(DM), hiperparatiroidi, hipertiroidi, hiperkortizolizm ve hipogonadizm gibi hastalıklar osteoporoza neden olurlar. İmmobilizasyona neden olan her durumda (serebral palsi (CP), spinal müsküler atrofi (SMA) vb. gibi) mekanik uyarıdaki azalmaya bağlı olarak kemik yoğunluğu azalmakta ve osteopeni/OP gelişebilmektedir. Neoplastik hastalıklarda (lösemi, lenfoma) ve bazı ilaçlara bağlı olarak (özellikle CS'ler başta olmak üzere antikonvülzanlar ve heparin) sekonder osteoporoz gelişebilir. Son olarak azalmış kalsiyum alımı, vitamin D eksikliği gibi malnutrisyon veya malabsorpsiyon durumları da osteoporoz için diğer risk faktörleridir (1).

Çocukluk yaş grubunda osteoporozun mortalitesi azdır ancak ağrı, günlük aktiviteleri yapamama ve uzun dönem sekeller nedeniyle önemli bir morbidite kaynağıdır. Klinik olarak osteoporoz hafif travmalara sekonder gelişen ağrılı bir kemik kırığı olarak da karşımıza gelebilir (1).

Osteoporoz tanısında sık kullanılan laboratuvar testleri kalsiyum (Ca), fosfor (P), kemik alkalin fosfatazı (ALP), vitamin D düzeyleri (özellikle 25 OH vitamin D), PTH, 24 saatlik idrar kalsiyum ve fosforudur. Bunlardan kemik ALP dışındaki hiçbir biyokimyasal parametre belirleyici değildir. Tanıda daha spesifik kemik döngüsü belirteçleri de kullanılabilir. Bunlar arasında kemik formasyon belirteci olan serum Tip I prokollajen propeptidi (PINP) ve tip I kollajen karboksi terminal propeptidleri (PICP), kemik rezorpsiyon belirteci olarak da tip I kollajenin amino terminal (NTX) ve karboksi terminal (CTX) telopeptidleri sayılabilir (1).

Son yıllarda kemik döngüsüne etki eden birtakım yeni belirteçler keşfedilmiştir. Nükleer faktör kappa B'nin aktivatör reseptörü (RANK), RANK-ligand ve OPG'nin osteoklast farklılaşması ve proliferasyonunda önemli etkileri olduğu anlaşılmıştır (1).

Günümüzde diğer yöntemlerle de osteoporoz değerlendirilebilmektedir ancak halen en sık kullanılan kantitatif yöntem DEXA ile KMD ölçümü olup, altın standart olarak kabul edilmektedir (1).

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI KEMİK HASTALIĞI:

Renal transplantasyon uygulanan hastalarda KBH sürecinde varolan sekonder hiperPTH'ye bağlı olarak gelişen bozuklukların post-RTX ilk altı aylık dönemde kısmen düzeldiği bilinmektedir (2). Ancak başarılı RTX uygulanan hastalarda bile kemik metabolizmasında oluşabilen bozukluklar önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır (3). Transplantasyon sonrasındaki dönemde de osteopeni ve OP gelişebildiği, var olan osteoporozun kötüleşebildiği ve buna bağlı olarak kemik kırığı riskinin artabileceği gösterilmiştir (4,5,6).

Hastalarda post-RTX kemik metabolizmasında görülen ana değişikliğin persistan kemik rezorpsiyonu varlığı ve beraberinde kemik oluşumunda azalma olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla RTX yapılan hastalarda artmış kemik yıkımı ile karakterize bir dengesizlik meydana gelir. Hastalarda kemik oluşumundaki bozukluğun osteoblast fonksiyonlarındaki değişiklikler, osteoblastların artmış yıkımı veya azalmış üretimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (33).

Bununla birlikte post-RTX kemik hastalığı normal kişilerde görülen osteoporozun sık görülen formlarından oldukça farklı bir tablo olup, üç ana bileşeni vardır (3):

1. Renal transplantasyon yapılan dönemdeki mevcut renal osteodistrofi (ROD)
2. Renal transplantasyona özgü verilen tedavilerin kemik üzerindeki etkileri
3. Renal transplantasyon sonrasındaki azalmış renal fonksiyonların kemik üzerindeki etkileri

1. Önceden mevcut olan ROD:

Renal osteodistrofi bulguları dört farklı şekilde sınıflandırılır; hiperparatiroid kemik hastalığı, dinamik kemik hastalığı, mikst tip ROD ve osteomalazi.

2. *Transplantasyona özgü tedaviler:*

Kortikosteroidler: Renal transplantasyon hastalarında CS kullanımına bağlı olarak sekonder osteoporoz geliştiği iyi bilinmektedir. Hastalarda post-RTX osteoporoz gelişiminde en fazla CS kullanımı suçlanmaktadır. Post-RTX altı aylık dönemde CS'lere bağlı olarak kemik remodelling hızlanması hızlı bir kemik kaybına yol açar. Kortikosteroidler kemik üretimini şu mekanizmalarla inhibe ederler (3,7,8,15,34) (Tablo I) :

- Osteoblast sayısı ve aktivitesini azaltırlar.
- Tip 1 kollajen, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve osteokalsin, kemik morfogenetik proteinlerini (BMP), diğer kemik matriks proteinlerini ve transforming growth factor-beta (TGF-beta) düzeylerini düşürerek kemik oluşumunu (osteoblastogenez) inhibe ederler.
- Osteoblastların apoptozunu indükleyerek kemiğin ömrünü kısaltırlar.
- Kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkileri daha azdır ama dolaylı yoldan hem kadınlar hem de erkeklerde gonadal steroid sentezini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu artırırırlar.
- Ayrıca RANK-L'ı artırarak ve RANK-L'nin reseptörü olan OPG'nin osteoblastlardan sentezini azaltarak osteoklastogenezini uyarırlar.
- Bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltıp, böbreklerden kalsiyum ekskresyonunu artırırırlar (negatif kalsiyum dengesi). Böylece hastalarda persistan hiperPTH gelişimine katkıda bulunurlar.
- Parathormon konsantrasyonunu ve remodelling bölgelerini artırırırlar.
- Fibroblast büyüme faktörü-23 düzeylerini arttırırırlar.

Tablo I. Kortikosteroidlerin kemik metabolizması üzerindeki etkileri (3,7,8,15,34)

Osteoblast sayısı ve aktivitesinde azalma
Osteoblastogenez inhibisyonu
Osteoblast apoptozisi
Kemik rezorpsiyonu
Osteoklastogenezin uyarılması
Negatif kalsiyum dengesi
Parathormon konsantrasyonu ve remodelling’de artma

Renal transplantasyon hastalarında kullanılan CS’lerin kümülatif dozlarına bağlı olarak bu etkiler belirginleşir (24).

Kemiğin trabeküler kısmının metabolik aktivitesinin daha yüksek olduğu ve bu alanların kortikosteroid etkisine kemiğin kortikal alanlarına kıyasla daha fazla maruz kaldığı bilinmektedir (7,35). Günlük yüksek doz CS alanlarda, kümülatif CS dozu yüksek olanlarda ve sık rejeksiyon geçirenlerde (yüksek doz CS tedavilerine bağlı olarak) lomber vertebraların özellikle trabeküler alanlarında kemik kitle kaybında artış olduğu gösterilmiştir (3,35). Bununla beraber altı yıldan uzun izlenen hastalarda bile CS kullanımı ile kırık riski arasında ilişki bulunamayan çalışmalar da mevcuttur (36,37).

Yine de RTX sonrası kemik ve mineral metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı CS’lerin mümkün olan en düşük dozda kullanılması veya CS kullanımından kaçınılması önerilmektedir (3).

Kalsinörin inhibitörleri (CNI):

Kalsinörin inhibisyonu yoluyla etki eden siklosporin A (CsA) ve takrolimus’un OP ile ilişkili olduğu bilinmektedir (3). Her iki ilaç da nefrotoksik olup, renal fonksiyonları bozarlar. Ayrıca 1,25 (OH)₂ vitamin D sentezini bozarlar, böylece bağırsaklardan kalsiyum transportu azalır.

Bu mekanizma ile sekonder olarak PTH salgısını artırır ve sonuçta osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu artar. Her iki ilacın kemik rezorpsiyonu direkt olarak artırıcı etkisi olduğu da düşünülmektedir (7). Hayvan modellerinde CsA'nın osteoklastik aktiviteyi osteoblastik aktiviteden daha fazla uyardığı ve böylece kemik kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Yine hayvan modellerinde takrolimus kullanımı ile belirgin trabeküler kemik kaybı olduğu ve kemik döngüsünün hızlandığı gösterilmiştir (3). Ancak yapılan çalışmalarda CNI kullanımı ile kırık riski arasında ilişki bulunamamıştır (37).

Yapılan bir çalışmada takrolimus ve CsA kullanan hastalar karşılaştırılmış ve benzer kemik döngüsü bozuklukları olduğu gösterilmiştir (3). Takrolimusun CsA'ya göre daha az kemik kaybına yol açtığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (38). Yine de bu immünsüpresif ajanların CS'lerle kombine olarak kullanıldıkları için RTX hastalarındaki izole etkilerini değerlendirmek güçtür (3).

Diğer immünsüpresif ajanlar:

Literatürdeki klinik veriler çelişkili olmakla beraber, mikofenolat mofetil (MMF), sirolimus (SRL), azatioprin (AZA) ve interlekin-2 blokörlerinin kemik üzerinde koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir (3). Benzer şekilde SRL'un osteoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe ettiği de gösterilmiştir (39). Başka bir çalışmada ise SRL'un vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve IGF-1 etkilerini inhibe ederek lineer büyümeyi engellediği gösterilmiştir (40). Everolimusun ise osteoklastlardan katepsin K ekspresyonunu azalttığı ve kemik kaybını engellediği yönünde çalışmalar vardır (41).

3. Post-RTX azalmış renal fonksiyonların kemik üzerindeki etkileri:

Renal transplantasyon sonrası glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60 ml/dk/1.73 m²'nin altına inen hastalarda persistan veya de novo hiperPTH gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir.

Böbrek fonksiyon kaybı arttıkça pre-RTX döneme benzer kemik değişiklikleri görülmeye başlar (3).

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI OLUŞAN KEMİK METABOLİZMASI

DEĞİŞİKLİKLERİ:

Parathormon:

Renal transplantasyon sonrasında 3-6 ay içinde paratiroid bez kitlesindeki azalmaya (paratiroid hiperplazinin düzelmesi) bağlı olarak PTH düzeylerinin normal seviyelere indiği bilinmektedir. Bu durumun kalsiyum, fosfor ve 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeylerinin normale dönmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (3). Ancak böbrek fonksiyonları normale gelse bile RTX hastalarının %25'inden fazlasında (%25-75) nakilden bir yıl sonrasında PTH düzeylerinin hala yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu artmış düzeylerin monoklonal glandüler hiperplaziyle ilişkili paratiroid bezin otonomi kazanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (3). Paratiroid bez kitlesi azalsa bile hastalarda pre-RTX yüksek PTH, P ve ALP düzeylerinin varlığı RTX sonrası persistan hiperPTH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (3). Bu faktörler içinde persistan hiperPTH'in en önemli belirleyicisi pre-RTX dönemdeki PTH düzeylerinin yüksekliğidir. Bunun dışında pre-RTX KBH süresi, diyalizde geçen sürenin uzunluğu ve post-RTX böbrek fonksiyonlarının iyi olmaması da önemlidir (38,42). Hastalarda post-RTX dönemde fonksiyone graft varlığına rağmen düşük 25 (OH) vitamin D ve 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri varlığının ya da kemikte PTH'nın kalsemik etkilerine karşı rezistans gelişmesi gibi etkenlerin de persistan hiperPTH gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (42). Bunun yanı sıra pre-RTX uzun süre KBH varlığında paratiroid bezlerde vitamin D ve kalsiyum reseptörlerinde belirgin azalma olması da hastalarda post-RTX hiperPTH'nın daha yavaş düzelmesine katkıda bulunur (43,44). Guzzo ve arkadaşlarının bir çalışmasında post-RTX PTH düzeyleri ilk altı ayda hızla düşmüştür. Bu hastalarda RTX anında %69.1 olguda PTH

değerleri yüksekken, birinci yılın sonunda bu oran %47'e gerilemiş ve sonrasında azalmanın devam ettiği görülmüştür (42).

Pre-RTX PTH düzeylerinin post-RTX KMD kaybı ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla beraber pre-RTX PTH'nın hem yüksek, hem de düşük değerlerini post-RTX KMD kaybı ile ilişkili bulan çelişkili çalışmalar mevcuttur (24). Kanaan ve arkadaşlarının bir çalışmasında RTX döneminde düşük PTH değerleri post-RTX ilk bir yılda artmış KMD kaybı ile ilişkili bulunmuş ve bu durum PTH'nın post-RTX sonrası osteoblast sayısı ve aktivitesini koruyucu etkisine bağlanmıştır (24). Tersine RTX döneminde PTH değerleri yüksek olanlarda post-RTX KMD düşüklüğünün saptandığı ve en düşük KMD değerlerinin post-RTX altıncı ayda elde edildiği çalışmalar vardır (45). Benzer şekilde post-RTX yüksek PTH değerleri olan hastalarda normal PTH değerine sahip hastalara kıyasla KMD kaybının daha fazla olduğu da bilinmektedir (11). Bununla beraber RTX döneminde yüksek PTH değerleri olan hastalarda post-RTX 12. ayda KMD değerlerinde hızlı bir düzelme olduğu, düşük PTH değerleri olanlarda ise KMD düzelmesi için daha uzun süre gerektiği de gösterilmiştir (45).

Kalsiyum:

Renal transplantasyon sonrası persistan yüksek PTH düzeyleri varlığında belirgin hiperkalsemi ve hipofosfatemi gelişir (3,38). Bunun yanı sıra başarılı RTX sonrasında üreminin ve hiperfosfateminin düzelmesi ve 1,25 (OH)₂ vitamin D üretiminin artması da hiperkalsemiye katkıda bulunur (3). Hastalarda post-RTX birkaç hafta içinde (muhtemelen erken dönemde kullanılan yüksek doz CS'lerin kemik döngüsü üzerine baskılayıcı etkisinin azalmasına bağlı olarak) hiperkalsemi gelişebildiği de bilinmektedir. Renal transplantasyon hastalarında görülen hiperkalsemi tablosu çoğunlukla benign ve geçicidir ancak %50 kadar olguda uzama görülebilir (38).

Fosfor:

Renal transplantasyon sonrasında çeşitli mekanizmalar sonucunda hipofosfatemi ve hiperfosfatüri %90 kadar olguda görülür (3). Hastalardaki hipofosfatemi tablosu genellikle geçici ve asemptomatiktir, çoğunlukla post-RTX birinci yılda düzelir. Bununla beraber 10 yıla kadar uzayan olgular bildirilmiştir (38). Persistan hiperPTH ve dolaşımdaki artmış FGF-23 düzeylerinin fosfatüriye neden olduğu ve serum P düzeylerini normalin altına düşürdüğü düşünülmektedir (46). Parathormon düzeyleri normale dönen kişilerde de hipofosfateminin devam etmesi etyolojide FGF-23'ün daha etkili olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonlarının normal olmasına rağmen FGF-23'ün baskılayıcı etkisine bağlı olarak kalsitriol (1,25 (OH)₂ vitamin D) düzeyleri de düşük saptanır (38). Bunun dışında yüksek doz CS'lerin ve takrolimusun da RTX sonrasında böbrekten P atılımını artırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir (47). Hastalarda post-RTX dönemde mevcut olan hipofosfatemi ve fosfatürinin osteoblastik kemik oluşumunu bozduğu, kemik mineralizasyonu üzerinde olumsuz etkisi olduğu ve kırık gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (24,38).

Magnezyum (Mg): Post-RTX kullanılan CNI grubu ilaçlar böbrekten Mg atılımını artırarak hipomagnezemiye neden olurlar (48). Post-RTX kemik hastalığında hipomagnezeminin oynadığı rol kesin olarak bilinmemekle birlikte PTH sekresyonunu ve PTH'ya kemik yanıtını etkileyebileceği düşünülmektedir (6).

Vitamin D:

Hastalarda RTX sonrasında 25 (OH) vitamin D rezervlerinin suboptimal olduğu gösterilmiştir (3). Buna bağlı olarak 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri de beklenenden düşük bulunur. Hastalarda 25 (OH) vitamin D eksikliğine yol açan nedenler arasında diyetle yetersiz alım, kronik hastalığa bağlı güneş ışığından faydalanamama ve pre-RTX dönemde normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilere kıyasla ciltte vitamin D sentezinin daha az oluşu sayılabilir (15). Yapılan bir çalışmada RTX yapılan çocuklarda %38 oranında 25 (OH) vitamin D eksikliği

mevcutken, hastaların %54'ünde 25 (OH) vitamin D düzeyleri istenen seviyenin altında bulunmuştur. Bu hastaların sadece %8'inde 25 (OH) vitamin D düzeyinin yeterli olduğu görülmüştür (49). Başka bir çalışmada da incelenen RTX hastalarının yaklaşık yarısında böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak 25 (OH) vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur (50,51). Renal transplantasyon hastalarında post-RTX dönemde 25 (OH) vitamin D depolarında genellikle artış olmaktadır ancak bazı hastalarda (özellikle PTH düzeyi yüksek olanlarda) düşük değerler saptanabilir. Vitamin D metabolizmasının immün fonksiyonlar ve kemik kuvveti üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla immünsüpresif tedavi almakta olan RTX hastalarında vitamin D eksikliği enfeksiyon kontrolü, malignite ve kırık gelişimi açısından olumsuz etkilere neden olmaktadır (51). Bunun dışında post-RTX dönemde 25 (OH) vitamin D eksikliği büyüme geriliği ile de ilişkili bulunmaktadır (49).

Renal transplantasyon sonrası 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri artar (15). Renal graft fonksiyonların iyi olmasının 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeylerinin iyileşmesinde en etkili faktör olduğu gösterilmiştir. Pre-RTX dönemdeki artmış PTH düzeyleri ve post-RTX düşük FGF-23 düzeyleri de 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeylerindeki düzelme ile ilişkili bulunmuştur (23). Bununla beraber immünsüpresif tedaviler, 1-alfa hidroksilaz aktivitesinde azlık veya gonadal steroid eksikliği gibi durumlar RTX hastalarında 1,25 (OH)₂ vitamin D düşüklüğüne neden olabilir (3).

Renal transplantasyon uygulanan hastalarda 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri normale dönse bile kemik mineralizasyonu defektleri olabilmektedir. Bu durum vitamin D etkilerine karşı hedef organlarda rezistans varlığı veya düşük 25 (OH) vitamin D düzeyleri olmasına bağlı olarak açıklanabilir (3). Hastalarda 1,25 (OH)₂ vitamin D'den bağımsız olarak 25 (OH) vitamin D eksikliği olması da post-RTX hiperPTH ve kemik kaybına katkıda bulunur (38).

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI OP VE KIRIKLAR:

Renal transplantasyon sonrası en sık görülen klinik kemik hastalıkları azalmış KMD ile karakterize osteopeni-OP ve buna bağlı artmış kırık insidansı, osteonekroz, kemik ağrısı ve persistan iskelet deformiteleridir (5,6,9). Tablo II’de post-RTX OP için risk faktörleri özetlenmiştir.

Erişkin çalışmalarında RTX uygulanan hastalarda sekonder hiperPTH ile ilişkili fibrozisin ve artmış kemik döngüsünün post-RTX altı ay içinde düzeldiği gösterilmiştir. Bununla beraber RTX’den yıllar sonrasında bile kemik histolojisi bozukluklarının devam ettiği bilinmektedir. Bazı hastalarda yüksek kemik döngüsü olurken, bazılarında da dinamik kemik lezyonları görülmektedir. Parathormon da dahil olmak üzere hiçbir periferik kandan çalışılan belirteç bu lezyonları ayırt etmede yol gösterici olamamaktadır (15,38). Sanchez ve arkadaşlarının CS ve CsA içeren tedavi protokolü alan 47 pediatrik RTX hastasının kemik biyopsi bulgularını incelediği bir çalışmada hastaların %10’unda dinamik kemik lezyonları, %23’ünde yüksek döngülü ROD saptanmıştır. Erişkin çalışmalara benzer olarak bu çalışmada da hastaların PTH sonuçları ile kemik döngüsü arasında ilişki bulunmamıştır. Dinamik kemik hastalığı olan olguların çoğunda PTH düzeyleri 100 ng/ml’in üstünde bulunmuştur (52). Bu çalışmada hastalardaki kemik döngüsü hızından bağımsız olarak osteoid volümlerinde artış ve mineralize kemik kitlesinde azalmayla karakterize iskelet mineralizasyon bozukluğu belirgin bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (52).

Pediatrik çalışmalarda post-RTX ilk altı ayda DEXA ile ölçülen KMD’de hızlı bir azalma olduğu gösterilmektedir. Daha sonraki dönemlerde kullanılan CS dozunun azalmasına bağlı olarak bu kayıp giderek azalmaktadır (3). Post-RTX dönemde hastanın uzun süreli immobilize kalması da bu kayba katkıda bulunur (38). Hastalarda ilk altı ayda KMD kaybı %5.5-19.5 civarındayken, ikinci altı ayda bu oran %2.6-8.2 bulunmuştur (3). Postmenopozal kadınlarda yıllık kemik kitlesi kaybının lomber vertebra düzeyinde %1.7 olduğu göz önüne

alınırsa bu erken kemik kaybının boyutları daha iyi anlaşılabilir (6). Ülkemizden yapılan bir çalışmada da pediatrik RTX alıcılarında (ilk altı ayda daha belirgin olmak üzere) post-RTX ilk bir yılda KMD’de azalma olduğu gösterilmiştir (53).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda post-RTX ilk 18 ayda OP insidansı %26-60 bulunmuştur (54). Bu farklılıkların hastalarda post-RTX kullanılan CS dozu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6). Çocuklarda post-RTX KMD azalması çeşitli çalışmalarda %45-62 oranında bulunmuştur (9,10,12).

Tablo II. Post-RTX OP için risk faktörleri (3,6,11,38)

Pre-RTX primer hastalığa bağlı olarak kullanılan kümülatif CS dozu
Post-RTX kullanılan kümülatif CS dozu ve süresi
Verilen ek CS’ler (rejeksiyon vb. nedenlerle)
Hastanın almakta olduğu CNI ilaçlar, diüretikler
Persistan (tersiyer) hiperPTH
Pre-RTX mevcut olan kemik hastalıkları ve sekonder hiperPTH
Mevcut büyüme-gelişme geriliği ve hormonal bozukluklar
Malnutrisyon, inflamasyon
Aktivite azlığı ve immobilizasyon
Vitamin D eksikliği veya rezistansı
Hipofosfatemi
Pre-RTX GFR değeri ve KBH süresi
Pre-RTX diyaliz tedavisinin süresi
Post-RTX renal fonksiyonların azalması

Renal transplantasyon hastalarında normal kişilere kıyasla kırık gelişme olasılığı dört kat daha fazladır (38,55) ve bu hastaların %7-10'unda hayatları süresince bir veya daha kırık gelişeceği öngörülmektedir (3). Renal transplantasyon hastalarında vertebra kırıkları alt ekstremitte kırıklarına göre daha fazla orandadır. Bunun olası nedeni vertebralarda daha fazla trabeküler kemik olması ve immünsüpresif ajanların trabeküler kemik üzerindeki etkilerinin fazla olmasıdır (3). Yapılan bir çalışmada 0-16 yıl boyunca (ortalama beş yıl) izlenen 106 pediatrik RTX hastasında %8 oranda vertebra kırığı saptanmıştır (11). Renal transplantasyon hastalarında diğer organ transplantasyonlarına göre kırık riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Hastalarda pre-RTX dönemde mevcut olan ROD, hipogonadizm ve metabolik asidoz gibi faktörlerin bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (24).

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI KEMİK HASTALIĞININ

DEĞERLENDİRİLMESİ:

Günümüzde KBH'lı çocuklarda ROD'yi ve kırık riskini belirlemede KMD ölçümlerinin güvenilirliği düşüktür ve kullanımı önerilmemektedir (14). Renal transplantasyon hastalarında RTX anında altta yatan kemik histolojileri çok heterojendir ve bu, post-RTX dönemde de devam eder. Bu nedenle mevcut kemik histolojisinin değerlendirilmesinde kemik biyopsisi hala altın standart yöntemdir. Bununla beraber invaziv bir yöntem olduğundan kullanımı kısıtlıdır ve literatürde yeterli veri bulunmamaktadır (15,38).

Hastalarda post-RTX dönemde osteoporozun değerlendirilmesinde halen en sık kullanılan yöntem DEXA ile KMD ölçümüdür (13). Bu yöntem ile KMD ölçülürken kişinin kemik yoğunluğu pik kemik yoğunluğuna sahip genç erişkinlerle karşılaştırılmaktadır. Burada t skorları kullanılır. Ancak çocukların kemik yoğunluğu genç erişkin ortalaması ile karşılaştırılamayacağından çocuklarda t skorları kullanılmaz, yaşa ve cinsiyete göre uyumlu z skorları kullanılır (1) ve z skorunun -2.0 SD'un altında olması OP olarak tanımlanır (56).

Ancak RTX yapılan çocuklarda büyüme geriliği de belirgin bir bulgu olduğundan hastaların aynı yaştaki kontrol olgularla karşılaştırılması uygun sonuçlar vermeyebilir (35).

Günümüzde DEXA ile KMD ölçülürken kemiğin iki boyutlu olarak seçilen bir alanının (özellikle vertebralar) yoğunluğu hesaplanmaktadır. Aslında ölçülmesi gereken kemiğin üç boyutlu olarak hacim yoğunluğudur. Bu yüzden bu ölçümlerde kemiğin büyüklüğü önem kazanmaktadır. Renal transplantasyon hastalarında pre-RTX dönemde büyüme ve iskelet maturasyonunda gerilik olduğu göz önünde tutulursa bu yöntem ile verilerin yorumlanması hatalı sonuçlar verebilir. Ayrıca DEXA yöntemi ile kemiğin kortikal ve trabeküler kısımlarının yoğunlukları ayırt edilemez. Parathormon yüksekliğinde trabeküler kemik kitlesinde artış olurken, kortikal kemik kitlesi azalmaktadır (14,57). Dolayısıyla DEXA yöntemi hastalarda önceden mevcut olan sekonder hiperPTH veya post-RTX oluşabilen tersiyer hiperPTH'nin kemik üzerindeki etkilerini belirlemede de yetersiz kalmaktadır (61). Ayrıca KBH sürecinde olan RTX hastalarında doku veya damarlarda oluşan kalsifikasyonlar DEXA ölçümlerini bozabilmekte ve yanlış yüksek değerler elde edilmesine neden olabilmektedir (24).

El Husseini ve ark'ın çocuklarda gerçekleştirdiği kesitsel bir çalışmada RTX uygulanan 83 çocuk incelenmiş, bunların %35'inde normal tüm vücut KMD, %47'sinde osteopeni ve %18'inde osteoporoz saptanmıştır (yaklaşık 2/3 olguda KMD'de azalma) (58). Başka bir çalışmada ise bu oran %62 bulunmuştur (59). Renal transplantasyon yapılan çocuklar çoğunlukla yaşlılarından daha kısa boylu oldukları halde bu çalışmada hastaların KMD ölçümleri aynı yaştaki kontrollerin değerleriyle karşılaştırılmış olduğundan, osteopeni veya OP gerçekte olduğundan daha yüksek oranda saptanmış olabilir. Boya göre uyumlu z skorları kullanıldığında ise pediatrik RTX alıcılarında osteoporoz çok belirgin bir bulgu olmamaktadır (52,60). Bu sisteme göre değerlendirilse bile, yaşça daha büyük olan RTX hastaları daha genç

ve iskelet maturasyonu daha az olan kişilerle karşılaştırıldığından, uygun olmayan derecelerde yüksek z skorları da saptanabilmektedir (61).

Bazı çalışmalarda RTX hastalarında DEXA ile düşük KMD değerleri kırık oranları ile ilişkili bulunmuştur ancak bu oran böbrek hastalığı olmayan bireylerdeki kadar belirgin değildir (3,4). Tersine DEXA ile ölçülen KMD'nin pediatrik RTX alıcılarında kırık riskiyle ilişkili olmadığını vurgulayan yayınlar da mevcuttur (6,14,62). Valta ve arkadaşlarının bir çalışmasında post-RTX ilk bir yılda düşük bulunan KMD değerlerinin beş yıllık izlem döneminin sonunda -0.2'ye (z skoru) kadar yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada normal KMD değerlerine rağmen hastalarda %8 gibi yüksek oranda kırık saptanması DEXA ile ölçülen değerlerin aslında altta yatan kemik patolojilerini tam anlamıyla yansıtmadığını düşündürmektedir (11).

Erişkin çalışmalarında ise hem normal hem de düşük KMD değerlerine sahip RTX hastalarında kırık yüzdesinin arttığı gösterilmiştir, bu nedenle bu hasta grubunda da KMD ölçümlerinin kırık riski üzerindeki belirleyiciliğinin postmenopozal kadınlardan daha az olduğu düşünülmektedir (63).

Rutin klinik kullanımda olmayan kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), kemik ultrasonografisi (USG) gibi yöntemler RTX sonrası kemik yoğunluğunu daha duyarlı bir şekilde gösterebilir ancak bu yöntemlerin de bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Kantitatif BT yöntemiyle kemik hacim yoğunluğu doğru bir şekilde ölçülür ancak hasta fazla radyasyona maruz kalır ve bu nedenle KMD gibi sık aralıklarla tekrarlanamaz (35). Günümüzde henüz kemik MRI ve USG incelemelerinin pediatrik RTX hastalarında kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (15).

Son yıllarda pediatrik DEXA raporlarında erişkin raporlarda yer alan osteopeni, OP ve kırık riski gibi terimlerin kullanılmaması önerilmektedir (62). Bu bulguların ışığında RTX hastalarında kemik patolojilerini değerlendirmede DEXA ile KMD ölçümünün yeterli

olmadığı düşünölmekle birlikte (15); ucuz ve kolay ulaşılır bir yöntem olması, çok az radyasyon gerektirmesi ve kısa sürede ölçüm yapılabilmesi gibi nedenlerle tedavi monitorizasyonu amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılabilir (14,64).

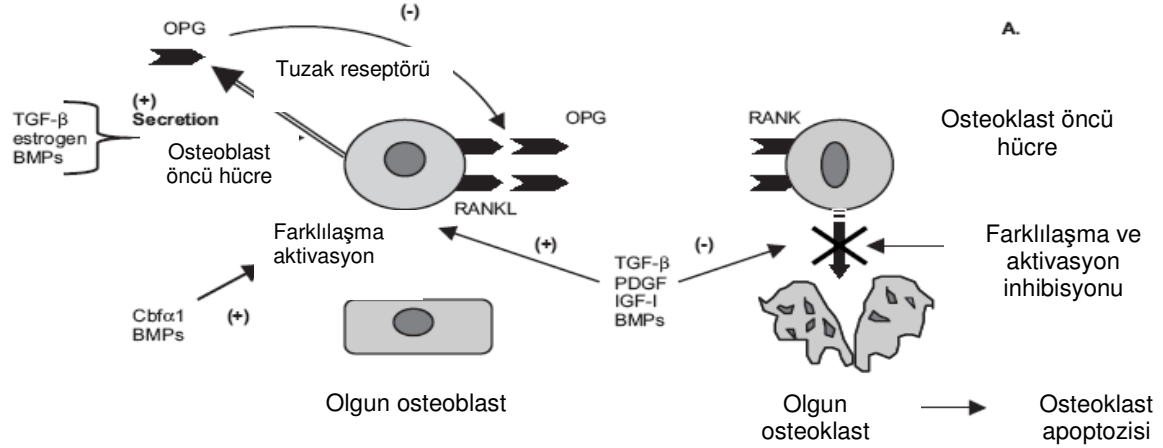
OSTEOPROTEGERİN/RANK/RANK-L SİSTEMİ:

Kemik döngüsü (remodelling) incelendiğinde ilk olarak osteoklastlar tarafından trabeküler kemik yıkımının gerçekleştirildiğı görölür. Osteoklastlar hematopoetik hücrelerden köken alır ve kemiğı yıkmak üzere farklılaşır (16). Kemik döngüsünün ikinci basamağında osteoblastlar ortaya çıkar ve rezorbe olan alanı osteoid denilen protein matriksle doldurur. Bu alanlar daha sonra mineralize olur ve yeni kemik oluşumu sağlanır (6,65).

Kemik remodelling'i etkileyen çeşitli sistemik (hormonlar) ve lokal (sitokinler) uyarılar etkilerini OPG/RANK/RANK-L sistemi üzerinden gerçekleştirirler. Osteoprotegerin tumor necrosis factor receptor superfamily'nin (TNFRS) bir üyesi olup, primer olarak osteoblastlar tarafından salınan 380 aminoasitli solubl bir glikoproteindir (17,66). Bunun dışında endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve lenfoid hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinden de salınabilmektedir (66). Osteoprotegerin öncü hücrelerden osteoklast farklılaşmasını engeller. İlk kez 1997'de farelerde tanımlanmış olup, OPG ekspresyonu olmayan farelerde ağır osteoporoz geliştiğı, OPG'yi fazla eksprese eden farelerde ise osteopetrosis geliştiğı gösterilmiştir (67,68).

Benzer şekilde RANK-L da TNFRS'in bir üyesidir, 316 aminoasitli bir glikoprotein olup, osteoblastlar ve aktif T hücrelerinden salınır. Osteoklast öncüleri ve olgun osteoklastlar üzerinde yer alan reseptörü olan RANK'a bağlanarak direkt olarak osteoklast farklılaşmasını ve olgunlaşmasını başlatır ve osteoklast apoptosisini engeller (16). Osteoprotegerin ise etkilerini RANK/RANK-L etkileşimi başlamadan önce tuzak reseptör şeklinde davranıp RANK-L'a bağlanarak gerçekleştirir (17,69) (Şekil 1).

Osteoprotegerin/RANK/RANK-L sistemindeki mutasyonların hereditör primer kemik hastalıkları olan juvenil Paget hastalığı (OPG geninde mutasyon) ve erken başlangıçlı (ailesel) Paget hastalığı (RANK geninde mutasyon) gelişiminden sorumlu olduğu bilinmektedir (65).



Şekil 1: Osteoprotegerin aracılığıyla osteoklast apoptozisi (RANK-OPG etkileşimi) (69)

Kemik iliğindeki osteoblastlar ve stroma hücreleri hem RANK-L hem de OPG sekresyonu yapabilirler. Dolayısıyla kemikte osteoklast üretimi temel olarak RANK-L biyoaktivite indeksi olarak bilinen RANK-L/OPG oranı tarafından belirlenir (70).

Hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri ve vitaminler gibi birtakım etkenler OPG/RANK/RANK-L sistemini etkilerler. Kemik döngüsünde önemli rol oynayan bir hormon olan östrojenin OPG salınımını artırdığı ve RANK-L ekspresyonunu azalttığı bilinmektedir (16).

Deneyisel çalışmalar prorezorptif bir hormon olan PTH'nın osteoklastojenik aktivitesini erken osteoblastlarda OPG gen ekspresyonunu baskılayarak ve matür osteoblastlarda RANK-L gen ekspresyonunu artırarak gerçekleştirdiğini göstermektedir (71).

Sitokinlerin de kemik döngüsü üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 (IL-1) prorezorptif bir sitokin olup, RANK-L ve RANK düzeylerini artırıcı etki gösterir. Önemli bir

büyüme faktörü olan IGF-1'in de kemik üzerindeki etkilerini OPG/RANK/RANK-L sistemi üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (16,69) (Şekil 1).

Tablo III. OPG sentezini düzenleyen moleküller (72,73)

OPG sentezini arttıran moleküller	OPG sentezini azaltan moleküller
İnterlökinler (IL-1alfa, IL-6, IL-11, IL-17, IL-18)	PTH
Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve TNF-beta	Kortikosteroidler
Kemik morfojenik proteini (BMP-2)	Prostaglandin E2 (PGE2)
Kalsiyum	İmmünsüpresif ilaçlar
Östrojen	Peroxisome proliferators activated
Anjiotensin-2 (AT-2)	receptor-gamma (PPAR-gamma)
Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)	Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF)

Kortikosteroidlere bağlı osteoporozun RANK-L ekspresyonunun artması ve OPG salınımının inhibe olmasına bağlı ortaya çıktığı bilinmektedir. Östrojen eksikliğine bağlı postmenopozal OP ve sporadik Paget hastalığı gibi metabolik kemik hastalıklarında da RANK-L ekspresyonunun ve osteoklastların RANK'a cevabının arttığı bilinmektedir (74). Bu nedenle postmenopozal OP tedavisinde RANK-L'nin monoklonal antikoru olan denosumab'ın kullanımı gündeme gelmiştir. Bununla beraber osteoporozlu bireylerde kırık insidansı ile OPG/RANK-L ilişkisi incelendiğinde çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup, bu oranın yüksekliği bazı çalışmalarda artmış kırık yüzdesi ile, başka çalışmalarda ise tam tersine azalmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (65). Bütün bunlar halen kemik döngüsünü kontrol eden mekanizmalarda aydınlatılamamış basamaklar olduğunu ve süregelen ileri araştırmaların sonucunda pek çok mekanizmanın aydınlatılacağı görüşünü desteklemektedir.

OPG/RANK/RANK-L SİSTEMİ VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI:

Prediyaliz KBH'lılarda GFR azaldıkça serum OPG konsantrasyonlarının progresif olarak arttığı görülmektedir. Diyaliz hastalarında ise bu artış üç kata kadar çıkabilmektedir (75). Hastalardaki diyaliz süresi arttıkça OPG düzeyleri de artış gösterir. Bu durumun hastalardaki üremi veya kullanılan ilaçlarla ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir. Böbreğin OPG molekülünü önce metabolize edip sonra atılımını sağladığı öne sürülmektedir. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde görülen OPG yüksekliği etyolojisinde böbrek fonksiyonlarındaki azalma da rol oynamaktadır (73).

Hemodiyaliz hastalarının incelendiği bir çalışmada yüksek döngülü ROD'lu olgularda düşük döngülü ROD'lu olgulara kıyasla OPG düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum PTH'un OPG üzerindeki negatif etkisiyle açıklanabilir (76). Coen ve arkadaşlarının çalışmasında ise tersine dinamik kemik hastalığı olan KBH'lılarda yüksek döngülü KBH'lılara kıyasla OPG düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek döngülü ROD'lu hastalarda OPG'deki bu artışın, PTH'un kemik üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik kompensatuar bir mekanizma olduğu sonucuna varılmıştır (77). Bununla beraber üremik hastalarda serum PTH düzeylerinden bağımsız olarak OPG düzeylerinin yüksek bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Bu durum üremik hastalarda dolaşımdaki OPG'nin kemik metabolizması üzerinde bağımsız etkileri olduğunu düşündürmektedir (73).

Ülkemizde Özkaya ve arkadaşlarının çalışmasında pediatrik prediyaliz KBH, periton diyalizi (PD) ve hemodiyaliz (HD) hastaları incelemiş, tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrollere kıyasla OPG düzeyleri yüksek, RANK-L konsantrasyonları ise düşük bulunmuştur. Hastalarda OPG ve RANK-L arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Coen ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak bu çalışmada elde edilen sonuçlar da, KBH'lı hastalarda görülen negatif kemik dengesine karşı gelişen kompensatuar bir mekanizma olarak yorumlanmıştır (70).

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde RANK-L düzeylerini inceleyen çalışmaların sonuçları da çelişkili olup, yüksek, normal veya düşük değerler elde edilebilmektedir. Bu değişken sonuçların ortaya çıkmasında çalışma metoduyla ilgili güçlükler, dolaşımdaki düzeylerin doku düzeylerini yansıtmaması, yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonları ve hormonal durum gibi birtakım fizyolojik faktörlerin etkisinin olabileceği düşünülmektedir (65).

Daha önceleri KBH'lı hastalarda artmış CaxP çarpımı ve sekonder hiperPTH'ya bağlı olarak kalsiyumun yumuşak dokularda ve vasküler sistemde pasif olarak çöktüğü düşünülmekteydi. Yakın zamanda bu olayın yüksek fosfor konsantrasyonlarının etkisiyle vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere dönüşümü sonucu gerçekleşen aktif ve hücre aracılı bir süreç olduğu görülmüştür (78). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda OPG/RANK/RANK-L sisteminin immün ve vasküler sistem üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (73). Osteoprotegerinin vasküler kalsifikasyonları engelleyerek damar koruyucu etki yaptığı da bilinmektedir (17). Romatoid artrit ve periodontal enfeksiyon gibi immün aracılı kemik hastalıklarında da aktive T lenfositlerde ve sinovyal hücrelerde RANK-L ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (74).

Kronik böbrek hastalığı olan olgularda osteoporoz da sık görülmekte olup, hem yüksek hem de düşük döngülü KBH'lı hastalarda osteoporoz gelişebilmektedir. Kronik HD hastalarında genel topluma kıyasla kemik kaybının çok daha erken başladığı da bilinmektedir. Osteoporozu olan KBH'lılarda OPG/RANK-L oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda trabeküler kemik hacmi OPG/RANK-L oranıyla ters ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla bu bulguların bu grup hastalarda kemik rezorpsiyonunu engellemeye yönelik koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (73).

OPG/RANK/RANK-L SİSTEMİ VE RENAL TRANSPLANTASYON:

Renal transplantasyon sonrası OPG/RANK/RANK-L sistemini inceleyen az sayıda yayın mevcuttur. Renal transplantasyon yapılan çocuklarda post-RTX erken dönemde OPG düzeylerinin baskılandığı (18), post-RTX üçüncü ayda ise normale döndüğü görülmüştür (19). Kreatinin klerensi ile OPG arasında ters ilişki olduğu bilindiğinden, post-RTX renal fonksiyonlarda düzelme OPG düzeyindeki azalmadan sorumlu tutulmuştur (19). Bunun yanı sıra post-RTX dönemde kullanılan CS'lerin OPG düzeylerini düşürdüğü de bilinmektedir. Siklosporin A'nın koroner düz kas hücrelerinde ve stromal hücrelerde doza bağımlı olarak OPG mesajcı ribonükleik asidini (mRNA) ve protein üretimini azalttığı da gösterilmiştir. Tüm bu mekanizmalar post-RTX OPG azalmasında etkili olabilir (20,79). In vitro çalışmalarda CS'ler ve CNI'lerin (CsA ve takrolimus) yanı sıra SRL'un da OPG sentezini azalttığı (80,81), tersine CS'ler ve CsA'nın hücre kültürlerinde RANK-L'ı artırdığı da gösterilmiştir (82). Bununla beraber post-RTX 42. ayda stabil renal fonksiyonları olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında OPG ve RANK-L düzeyleri açısından farklılık bulunamamıştır (83).

Kardiak transplantasyon yapılan hastalarda immünsüpresif tedavi sonrası serum OPG düzeylerinin sağlıklı kontrollerdekinden daha düşük seviyelere indiği gösterilmiş ve bu düşük değerlerin nakil sonrası kemik kaybının bağımsız bir belirleyicisi olduğu belirlenmiştir (20). Benzer şekilde RTX uygulanan çocuklarda post-RTX OPG düzeylerinde azalma veya RANK-L artışının RTX sonrası osteoporoz gelişiminde etkili olabileceği ve post-RTX osteoporoz değerlendirmede bu düzeylerin kullanılabileceği düşünülmektedir.

FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23:

Fibroblast büyüme faktörü-23 32 kilo Dalton (kD) ağırlığında bir protein olup, ilk defa otozomal dominant hipofosfatemik riketslilerde fosfatürik bir faktör olarak tanımlanmıştır. Esas olarak osteositlerden, daha az oranda da kemikteki osteoblastlar ve kondrositlerden salgınır. Timus, beyin, dalak gibi bazı diğer organlarda da FGF-23 üretilir. Ancak bu organlardan salınan FGF-23'ün etkileri veya önemi bilinmemektedir (21).

Fibroblast büyüme faktörü-23'ün en bilinen etkisi fosfor metabolizması üzerindedir. Renal proksimal tübüllerdeki sodyum-fosfor (Na-P) kotransporter'i olan NaPi-2a ve NaPi-2c'nin ekspresyonunu baskılayarak fosfor ekskresyonunu artırır (fosfatürik etki). Bunun dışında renal 1-alfa hidroksilazı baskılayarak 1,25 (OH)₂ vitamin D üretimini baskılar. Ayrıca hem 25 (OH) vitamin D hem de 1,25 (OH)₂ vitamin D yıkımından sorumlu enzim olan 24 hidroksilazı stimüle eder. Böylece vitamin D'ye zıt etki yapar. Diğer bir bilinen etkisi PTH üzerinedir. Fibroblast büyüme faktörü-23'ün paratiroid bezinden PTH üretimini regüle ettiği bilinmekle birlikte, bunun fonksiyonel sonuçları henüz bilinmemektedir (21).

Hem lokal hem de sistemik faktörler FGF-23 üretimine katkıda bulunurlar. Kemikteki (özellikle osteositlerde) lokal faktörler dentin matriks asidik fosfoprotein-1 ve matriks ekstraselüler fosfoglikoprotein'dir. GalNAc transferaz 3 enzimi de diğer bir lokal düzenleyicidir. Sistemik düzenleyiciler henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber 1,25 (OH)₂ vitamin D'nin, diyetle alınan fosfor ve diğer protein kaynaklarının ve PTH'nın sistemik düzenleyiciler olduğu düşünülmektedir (21). Yapılan yeni bir çalışmada paratiroidektomi yapılan sıçanlarda FGF-23 düzeylerinin düştüğü, PTH takviyesi yapıldığında ise doza bağımlı olarak FGF-23 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla PTH'ın da FGF-23 salınımının önemli bir düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir. Yüksek 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeylerine cevap olarak da FGF-23 salınımının arttığı bilinmektedir (84).

Fibroblast büyüme faktörü-23 birçok FGF-23 reseptörüne bağlanabilir. Bununla birlikte etkilerini çoğunlukla FGF reseptörü 1c (FGFR1c) üzerinden gerçekleştirir. Bunun yanı sıra Klotho adı verilen bir transmembran koreseptörü ile işbirliği yapar. Klotho insanlarda iki şekilde membrana bağlı formda bulunur: alfa-klotho ve beta-klotho. Alfa klotho'nun FGFR1c için primer reseptör olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörün bazı dokulardaki varlığı FGF-23 etkileri için doku özgüllüğü sağlar. Alfa-klotho reseptörü böbreğin (distal kıvrımlı tübülde yer alır) yanı sıra paratiroid bezleri, beyin, kalbin sinoatrial nodu, hipofiz bezi vb. gibi yapılarda bulunmaktadır (85).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA FGF-23 FİZYOLOJİSİ:

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde kemik metabolizması bozuklukları günümüzde kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozuklukları (CKD-MBD) olarak isimlendirilmiş olup, sekonder hiperPTH, 25 (OH) vitamin D ve 1,25 (OH)₂ vitamin D eksikliği, hiperfosfatemi, hipokalsemi, vasküler kalsifikasyonlar ve ROD gibi bulguları içerir (6,86). Günümüzde FGF-23'ün bu bozuklukların birçoğunun gelişimine ve dolayısıyla hastalardaki morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (87).

Böbrek hasarının erken evrelerinden (KBH evre I-II) itibaren FGF-23 düzeylerinin yükselmeye başladığı bilinmektedir. Bu yükselmenin mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber, intakt FGF-23'ün yıkımındaki azalma veya kemikten artmış üretimine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bir hipoteze göre KBH'lılarda azalan nefron kitlesine bağlı olarak fosfor retansiyonu olması kemikten artmış FGF-23 üretimi için bir uyarandır. Bununla beraber KBH'lılarda fosfor kısıtlaması yapılması FGF-23 düzeylerini düşürmemektedir. Bir başka hipoteze göre ise, böbrek hasarının erken dönemlerinde böbrek-kemik sinyal sisteminde bir bozukluk meydana gelir ve kemikte FGF-23 transkripsiyonu artar. Buna bağlı olarak GFR azaldıkça FGF-23 düzeyleri belirgin olarak yükselir ve normal böbrek fonksiyonu olanlara

kıyasla 100-1000 kat daha yüksek bulunur. Böbrek yetmezliği ilerledikçe hem paratiroid bezlerde, hem de böbrekte klotho reseptörü ekspresyonu azalmaya başlar. Bu da FGF-23 düzeylerinde artış olmasına rağmen hedef organlarda FGF-23'e karşı rezistans geliştiğini düşündürmektedir (21). Özetle KBH'nın diyaliz dahil tüm evrelerinde FGF-23 düzeyleri yüksek bulunur (88).

Klasik CKD-MBD patogenezinde ilk basamağın azalan nefron sayısına bağlı olarak böbrekten 1,25 (OH)₂ vitamin D üretiminin azalması olduğu düşünülmekteydi. Buna bağlı olarak intestinal kalsiyum emiliminin azaldığı ve PTH üzerindeki baskılayıcı etkinin ortadan kalktığı, böylece kemikten kalsiyum serbestlendiği ve PTH'nın fosfor atıcı etkisine bağlı olarak erken dönemlerde hiperfosfatemide gelişimin önlenildiği sanılmaktaydı. Ancak günümüzde KBH'lılarda karaciğer fonksiyonları normal olmasına rağmen 25 (OH) vitamin D düzeylerinin düşük bulunması ve hayvan çalışmalarında ciddi KBH varlığına rağmen 1,25 (OH)₂ vitamin D üretim kapasitesinin devam ettiğinin gösterilmesi nedeniyle bu hipotezin doğruluğu tartışılmaktadır ve bu bulgulardan (özellikle KBH'nın erken evrelerinde hiperfosfatemide olmayışından) FGF-23 sorumlu tutulmaktadır (21).

Öne sürülen yeni mekanizmaya göre azalan böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak fosfor retansiyonu gelişince kompansatuar mekanizmayla FGF-23 artar ve fosfatürik etkiyle serum fosfor konsantrasyonları normal aralıkta tutulmaya çalışılır. Fibroblast büyüme faktörü-23 renal 24 hidroksilazı aktive eder. Bu enzim hem 25 (OH) vitamin D, hem de 1,25 (OH)₂ vitamin D yıkımından sorumludur. Fibroblast büyüme faktörü-23 ayrıca renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini de durdurur. Sonuç olarak intestinal 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye bağımlı fosfor emilimi azalır. Kalsitriol düzeylerindeki bu azalmanın sekonder hiperPTH gelişiminde başlatıcı olay olduğu düşünülmektedir (21,51).

İn vivo ve vitro çalışmalarda FGF-23'ün paratiroid bezlerden PTH üretimini baskılamada da direkt etkileri olduğu gösterilmiştir (87). Ancak KBH'lılarda paratiroid bezlerdeki FGF-23

reseptörlerinde ve Klotho ekspresyonunda azalmaya bağlı olarak bu etki ortadan kalkmaktadır. Sonuçta KBH evresi ilerledikçe FGF-23 ve PTH sinerjistik etki etmeye başlarlar (proksimal tübülden fosfor absorpsiyonunu azaltarak fosfatürik etkiyi artırır) (21). Ancak azalan diürez nedeniyle fosfor atılımı yine de yetersiz kalır (89).

Günümüzde FGF-23 düzeyinde artışın böbrek fonksiyonlarında azalmanın en erken belirteçlerinden olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada sadece albüminürisi olan veya çok az oranda GFR azalması olan hastalarda bile (henüz serum Ca, P ve PTH düzeyleri normalken) FGF-23 düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Bu nedenle FGF-23 artışının böbrek hastalığında ilerlemenin güçlü bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (90,91).

Fibroblast büyüme faktörü-23'ün KBH'lılarda kemik mineralizasyonu üzerindeki etkilerini düşük fosfor ve vitamin D düzeyleri üzerinden yaptığı düşünülmekle beraber, hayvan ve hücre kültürü çalışmaları FGF-23'ün ve kemikteki düzenleyici proteinlerinin kemik üzerinde direkt etkileri olduğunu göstermektedir. Embriyonik iskelet gelişimi döneminde FGF-23'ün osteoblast maturasyonunu ve matriks mineralizasyonunu direkt olarak inhibe ettiği bilinmektedir (25). Bu nedenle bu dönemde FGF-23 ekspresyonu erişkin döneme kıyasla çok daha düşüktür (92). Tersine hayvan modellerinde FGF-23'ün yokluğu durumlarında da (serum Ca, P ve vitamin D düzeyleri normalken bile) iskelet mineralizasyonunda bozukluklar olmaktadır (93). Sonuç olarak FGF-23'ün iskelet mineralizasyonu üzerinde direkt etkisi olduğu düşünülmektedir (87).

FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 VE RENAL TRANSPLANTASYON:

Başarılı RTX sonrasında intakt FGF-23 düzeyleri post-RTX beşinci günden başlamak üzere ilk üç ay içerisinde dramatik olarak düşmekte ve graft fonksiyonları iyiye normal sınırlar içerisinde kalmaktadır. Bununla beraber hastalarda pre-RTX dönemdeki KBH sürecine ve sekonder hiperPTH'ye bağlı olarak artmış FGF-23 üretimi, post-RTX ilk üç ayda devam

etmekte ve osteoblastlar inaktif olana ve kemik metabolizması baskılanana dek devam etmektedir. Ayrıca CS'ler, CNI ve SRL'un FGF-23 üretimini uyardığı bilinmektedir (22). Evenepoel ve arkadaşlarının bir çalışmasında post-RTX üçüncü ayda FGF-23 düzeyleri %95 oranında azalmış olmakla beraber, hastaların çoğunda hala bir miktar yüksek bulunmuştur (23). Bu nedenle hastalarda post-RTX ilk birkaç ayda gelişebilen hipofosfatem tablosunun persistan yüksek FGF-23 düzeyleriyle ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte (94), post-RTX üçüncü aydaki düşük fosfor değerlerinin FGF-23'ün post-RTX değil, pre-RTX yüksek değerleriyle ilişkili bulunduğu çalışmalar da vardır (22). Bununla beraber eğer RTX hastasında altıncı aydan sonra hipofosfatem mevcutsa bu durumun daha çok persistan hiperPTH, tübüler hasar ve/veya kullanılan immünsüpresif ilaçlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (22).

Fibroblast büyüme faktörü-23 post-RTX KMD azalması ile de ilişkili bulunmuştur (24). Nakil sonrası saptanan osteoporoz, FGF-23'ün fosfatürik etkisi ve dolayısıyla mevcut hipofosfateminin kemik üzerindeki olumsuz sonuçlarına bağlı olabileceği gibi, FGF-23'ün fosfat değerlerinden bağımsız olarak kemik mineralizasyonuna olumsuz etkilerinden de kaynaklanabilir (25).

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI BÜYÜME:

Renal transplantasyonun önemli hedeflerinden birisi de hastanın iyi bir yaşam kalitesine ulaşmasıdır. Hastanın nihai boyunun istenen seviyeye gelmesi de iyi bir yaşam kalitesi ve çocuğun sağlıklı psikososyal gelişimi için gereklidir (28,95). Bununla beraber hastalarda pre-RTX oluşan büyüme geriliği genellikle post-RTX dönemde kompanse edilememektedir (27). Renal transplantasyon hastalarında nakil öncesi KBH döneminde var olan büyüme geriliği küçük yaşta hastalarda daha belirgindir (27). Kronik böbrek hatalığı olan olguların normal yaşlılarına kıyasla nihai boylarının da oldukça kısa olduğu iyi bilinmektedir (96). Kronik

böbrek hastalarında büyüme geriliği etyolojisinde en önemli faktör büyüme hormonuna (BH) rezistans gelişimi olmakla birlikte, yetersiz gıda alımı, mevcut ROD, metabolik asidoz, primer böbrek hastalığı, tübüler bozukluklar, primer hastalık nedeniyle kullanılan CS tedavisi ve anemi gibi faktörler de katkıda bulunur (26,27).

Kronik böbrek hastalarında pre-RTX büyüme geriliğinin en aza indirilmesi için hastalığın iyi bir şekilde tedavi edilmesi, uygun beslenme desteğinin sağlanması ve endikasyonu olan durumlarda BH verilmesi gerekmektedir (28). Bu müdahalelerle hastaların pre-RTX büyümelerinde olumlu gelişmeler olmuştur. Avrupa'da renal replasman tedavisi (RRT) uygulanan çocuklarda uygun tedaviyle boy standart sapma skorunun (SDS) ortalama 1.8 arttığı gösterilmiştir (97). Benzer şekilde North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2010 raporu verilerine göre 1987'de KBH'lı hastalarda RTX anında boy SDS'si -2.4 iken, 2009 yılında hastaların nakil anında boy SDS'lerinin -1.23'e çıktığı görülmüştür (98).

Renal transplantasyon sonrasında birçok metabolik problem çözülür ancak başarılı RTX'lerden sonra bile büyüme istenen düzeylerde olamamaktadır (26). North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study 2010 yıllık raporuna göre 19 yaş ve üstü RTX hastalarında ortalama boy SDS'si -1.4 olup, bu hastaların %25'inde boy SDS'si -2.2 ve altında iken %10'unda boy SDS'si -3.24'ün altında bulunmuştur (98). Son çalışmalarda post-RTX normal nihai boya ulaşan hastaların oranı %42-75 bulunmuştur. Eski çalışmalarda ise hastaların %62-77'sinde büyüme geriliği saptanmaktaydı (27).

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI BÜYÜMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

Renal transplantasyon sonrasında büyüme çoğunlukla pre-RTX büyüme geriliğinin derecesi, RTX yapılma yaşı, graftın iyi fonksiyon gösterip göstermemesi, donör tipi ve kullanılan CS tedavisi gibi faktörlerden etkilenmektedir (27).

Normal insanlarda büyümenin en hızlı olduğu iki dönem bebeklik ve puberte dönemidir. Bu nedenle 2-5 yaş arası RTX yapılan çocuklarda nakil anında boy defisiti daha fazla olmasına rağmen bu çocuklarda (7 yaş altı) daha geç yaşta nakil olanlara kıyasla büyümenin daha iyi olduğu ve bu gruptaki hastalarda büyüme atağının gerçekleşebileceği gösterilmiştir (27,99). North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study 2010 raporunda da RTX döneminde büyüme geriliği çok belirgin olan (boy SDS'si -2.26) okul öncesi çocuklarda en iyi büyümenin gerçekleştiği ve boy SDS'sinde 0.68'lik artış olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber bu grup hastalarda genel olarak post-RTX ilk iki yılda büyüme yakalanmakta, sonra belirgin bir gelişme olmamaktadır. İlerleyen dönemlerde 6-12 yaş arasında RTX yapılan hastalar incelendiğinde ise boy SDS değerlerinin -2.0 düzeyinde sabit olarak seyrettiği, daha büyük yaşta RTX olan hastaların ise boy SDS'lerinde herhangi bir düzelme olmadığı görülmüştür (98).

Renal transplantasyon hastalarında çoğunlukla pubertal büyüme atağının normal çocuklara kıyasla 1.5 yıl geciktiği ve süresinin de normal çocuklara kıyasla 1.6 yıl kısa sürdüğü, kemik yaşının da geri olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu hastalarda beklenen boy uzaması olamamaktadır (28).

Azalmış GFR'nin büyümeyi olumsuz etkilediği iyi bilinmektedir. Hastalarda üremiye bağlı olarak BH reseptör yoğunluğu ve IGF-1 transkripsiyonu azalmakta ve BH etkilerine karşı rezistans gelişmektedir. Bu hastalarda metabolik asidoz tablosu da büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'ın altına inince BH'a rezistans geliştiği bilinmektedir (99). Ancak yapılan bir çalışmada minimal graft disfonksiyonu bile büyüme

geriliği ile ilişkili bulunmuştur (100). Tejani ve arkadaşlarının bir çalışmasında serum kreatininde her 1 mg/dl'lik bir artışa karşılık boy z skorunun -0.17 azaldığı gösterilmiştir (101). Yapılan başka bir çalışmada ise RTX hastalarında GFR düşüşünün nihai boyda azalmanın bağımsız bir göstergesi olduğu belirlenmiştir (102). Nissel ve arkadaşlarının bir çalışmasında da prepubertal büyümenin yakalanması ve toplam pubertal boy, GFR ile pozitif ilişkili bulunmuştur (28).

Hastalarda post-RTX kullanılan CS tedavisinin büyümeyi olumsuz etkilediği bilinmektedir. Kortikosteroidler BH reseptörlerini azaltarak ve IGF-1 sentezini inhibe ederek hipotalamo-pitüiter-BH-IGF aksını bozarlar. Ayrıca kondrosit proliferasyonunu baskılama, kemik formasyonunu azaltma ve endokondral ossifikasyonu bozma gibi mekanizmalarla büyüme plağı fonksiyonları üzerinde direkt etki yaparak büyümeyi inhibe ederler (27). Bu nedenle post-RTX büyüme geriliğinin önlenmesi amacıyla CS'lerin gūnaşırı verilmesi veya erken dönemde kesilmesi denenebilir. Bu şekilde uygulanan immünsüpresyonun mortaliteyi artırmadığı ve graft kaybına neden olmadığı da gösterilmiştir (103). Gūnaşırı CS alanlarda günlük CS alanlara kıyasla graft ömründe etkilenme veya uzun dönem graft fonksiyonlarında bozulma olmaksızın boy z skorunun daha olumlu etkilendiği gösterilmiştir (104). Kortikosteroid içermeyen protokol alanlarda lineer büyümenin daha iyi da olduğu saptanmıştır (105).

Kalsinörin inhibitörlerinin büyüme üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır ancak dolaylı yoldan nefrotoksisite yaparak ve GFR'yi azaltarak büyüme geriliğine katkıda bulunabilir (99). Sirolimus'un da antiproliferatif ve antianjiojenik etkilerle büyüme hızını olumsuz etkilediği düşünülmektedir (106,107). Bunun dışında hastanın kullandığı antihipertansif ilaçların da boy değişiklikleri üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Post-RTX birinci ayda antihipertansif ilaç almayan hastalarda alan hastalara kıyasla büyümenin daha iyi olduğu gösterilmiştir (99).

Canlıdan RTX yapılan çocuklarda kadavradan nakil yapılan olgulara kıyasla beş yıllık izlemde boy SDS'sinin ve büyüme hızının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla RTX'de donör tipi de büyüme üzerinde etkili olabilir (108).

Diyaliz tedavisi büyüme hızını azaltmaktadır. Preemptif RTX yapılan çocuklarda daha önceden diyaliz yapılan olgulara kıyasla post-RTX boy SDS değeri daha iyi bulunmuştur (109).

Hastalarda post-RTX persistan hiperPTH olabilir. Bu tablonun da kemik döngüsü ve büyüme plağı fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. Post-RTX yetersiz beslenme veya malnutrisyon olması da büyüme geriliğine katkıda bulunabilir (27).

Hem PTH hem de vitamin D'nin büyüme plağı üzerinde etkileri olduğu ve metafizyel uçlarda kıkırdak dokuyu kemik dokusuna dönüştürdükleri bilinmektedir. Yeni bir çalışmada post-RTX artmış PTH düzeyi olanlarda 25 (OH) vitamin D eksikliğinin daha belirgin olduğu ve 25 (OH) vitamin D eksikliği olan hastalarda da boy kısalığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (49).

Sonuç olarak RTX hastalarında büyüme geriliğine yönelik olarak RTX öncesinde büyümenin olabilecek en iyi düzeyde tutulması, ROD ve 25 (OH) vitamin D eksikliğinin önlenmesi önemlidir. Bunun dışında hastalarda diyaliz süresini mümkün olduğunca kısaltma, preemptif RTX veya daha küçük yaşta RTX yapmanın büyüme üzerinde daha olumlu etkisi olacağı düşünülmektedir (110). Renal transplantasyon sonrası dönemde hastalardaki büyüme geriliğinin önlenmesine yönelik uygun gıda alımı, post-RTX renal fonksiyonların korunması, gelişebilecek metabolik asidozun ve kemik hastalığının önlenmesi, CS'lerin mümkün olduğunca az kullanılması veya steroidsiz tedavi protokollerinin benimsenmesi ve bazı seçilmiş olgularda rekombinan BH tedavisi verilmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır (27,111).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda kliniğimizde izlemekte olduğumuz RTX hastalarımızda büyüme geriliği sıklığının belirlenmesi ve buna etki eden faktörlerin araştırılması, buna ek olarak süregelen veya tedaviye sekonder oluşabilecek kemik hastalığını ortaya koymak amacıyla kemik mineralizasyonunu düzenleyen serum OPG, RANK-L, FGF-23, PTH, 25 (OH) vitamin D ve 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu şekilde post-RTX kemik hastalığının patogeneze ve olası tedavi yaklaşımlarına ilişkin ipuçları elde edilebileceği düşünülmüştür.

Çocuklarda kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmede DEXA ölçümlerinin kısıtlılıkları olduğu bilindiğinden çalışmamızda DEXA ile KMD ölçümünün yanı sıra kemik mineralizasyonunda önemli rol oynayan vitaminler ve diğer düzenleyicilerin düzeyleri de belirlenmiştir. Bu parametrelerin bir veya birkaçının farklı immünsüpresif tedavi protokolleri alan hastalarda büyüme ve kemik yoğunluğu üzerine değişik etkilerinin belirlenmesi durumunda hastalarımıza verilecek immünsüpresif tedavilerin daha iyi ayarlanabileceği, hastaların kemik komplikasyonlarına bağlı olarak uzun dönemdeki morbiditelerinin azalacağı ve bu komplikasyonların daha erken tanınarak uygun tedavilerin verilmesiyle hastaların yaşam kalitelerinin artırılabilceği düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma retrospektif kolu da olan kesitsel bir çalışma olup, Gazi Üniversitesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Ocak 2000-Ocak 2011 yılları arasında izlenen 5-21 yaş arası, 18 yaşından önce RTX yapılmış ve RTX üzerinden en az altı ay geçmiş olan 33 hasta çalışmamızın hasta grubunu oluşturdu. Renal transplantasyon uygulandıktan sonra graft kaybı oluşması nedeniyle yeniden HD veya PD uygulanmaya başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Pediatrik Romatoloji ve Nefroloji hastalarının ortak olarak izlendiği polikliniğimize kas iskelet sistemi ağrısı nedeniyle başvuran ve herhangi bir romatolojik hastalık saptanmayıp, yapılan KMD incelemesi ve böbrek fonksiyon testleri normal olan, 5-21 yaşlar arasındaki 32 sağlıklı gönüllü ise çalışmamızın kontrol grubunu oluşturdu. Tüm hasta ve kontrol grubumuz ve ebeveynleri çalışma öncesinde yapılacak işlemler konusunda bilgilendirilerek yazılı olarak izinleri alındı. Çalışma protokolümüz Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.04.2011 tarih ve B-30.2.GÜN.0.20-4002 sayılı kararıyla onaylandı.

Hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, çalışma anındaki boy ve vücut ağırlıkları (VA), KBH nedenleri, pre-RTX KBH süresi, pre-RTX diyaliz tedavisi uygulandıysa başlama yaşı, tipi (HD/PD) ve süresi, pre-emptif RTX varlığı, RTX tipi (canlı/kadavra), canlı verici varsa kimden olduğu, RTX anındaki yaşları ve antropometrik ölçümleri (boy ve VA), RTX anındaki Ca, P ve kreatinin düzeyleri, post-RTX geçen süre, şu ana kadar geçirdiği akut rejeksiyon (AR) atağı sayısı ve bu atakların zamanı kaydedildi. Hastalarda RTX anındaki PTH değerleri de kaydedildi ve 200 pg/ml'in altındaki değerler adinamik böbrek hastalığı, 200-300 pg/ml arası hedef düzey, 300-600 pg/ml arası sekonder hiperPTH, 600 pg/ml'in üzeri ağır sekonder hiperPTH olarak kabul edildi (86). Hastaların çalışma dönemindeki son kontrollerindeki GFR değerleri de Schwartz formülüyle hesaplandı (112) ve post-RTX KBH varlığı (yani graft disfonksiyonu olup olmadığı) değerlendirildi. Buna göre GFR'nin 90

ml/dk/1.73 m²'nin altında olması graft disfonksiyonu olarak kabul edildi ve 60-90 ml/dk/1.73 m² arası ise evre 2 KBH, 30-60 ml/dk/1.73 m² arası ise evre 3 KBH, 15-30 ml/dk/1.73 m² arası ise evre 4 KBH kabul edildi. Çalışma dönemi içerisinde Evre 5 KBH (SDBY) olan (GFR<15 ml/dk/1.73 m²) olgular çalışma dışında tutuldu (113).

Hastaların mevcut kemik yoğunluğuna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla çalışma anına kadar kullanılan CS tedavisinin toplam dozu hesaplandı. Buna göre post-RTX birinci, üçüncü, altıncı ay ve birinci, ikinci, üçüncü yıl ile çalışma dönemine kadar olan sürede kullanılan toplam CS dozu hesaplanarak hastaların kemik yoğunluğu ve lineer büyümesi üzerindeki etkileri değerlendirildi. Hastalara çalışma anına kadar verilmiş olan CNI grubu immünsüpresif ajanlar (CsA/takrolimus) ve toplam kullanma süreleri de kaydedildi. Ayrıca hastanın çalışma anına kadar almış olduğu veya halen almakta olduğu diğer tedaviler (kalsitriol, kalsiyum, oral fosfor solüsyonu (OFS) ve oral bifosfonat (OB)) ve toplam kullanma süreleri de değerlendirildi.

Hasta grubumuzun çalışma dönemindeki kemik yoğunluklarını değerlendirmek amacıyla post-RTX altıncı ayda, birinci, ikinci, üçüncü yıl ve çalışma dönemine kadar geçen süre içinde yılda bir kez rutin kontrollerde yapılmakta olan KMD ölçüm verileri (yaşa ve cinsiyete göre uyumlu lomber vertebra total z skorları) dosyalarından kaydedildi. Bu değerler varsa pre-RTX dönemdeki KMD değerleriyle karşılaştırıldı. Bu tetkik hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı'nda DEXA yöntemi ile Hologic QDR 4000 fan beam X-ray bone densitometer cihazı (Waltham, Massachusetts, USA) kullanılarak çalışıldı. Hastaların ayrıca pre-RTX ve post-RTX kırık öyküleri olup olmadığı da değerlendirildi.

Renal transplantasyon hastalarının son kontrollerinde alınan rutin kan testleri hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Graft fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kan üre nitrojeni (BUN), serum kreatinini, ayrıca ürik asit düzeyleri, serum sodyum, potasyum ve kloru, kemik belirteçleri olan Ca, P ve ALP düzeyleri

otoanalizör sistemlerde (Architect 16000, Abbott, USA) hazır kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle analiz edildi.

Hastaların post-RTX en son rutin kontrollerinde alınan kan örneklerinden bir kısmı ayrılarak çalışma dönemine kadar -70°C’de saklandı. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile hastaların serum OPG (RayBiotech Inc, Georgia, USA), RANK-L (BioVendor Research and Diagnostic Products, Modrice, Czech Republic) ve FGF-23 düzeyleri (Uscn Life Science Inc, Wuhan, China) çalışıldı.

Hastaların ayrıca radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile serum 1,25 (OH)₂ vitamin D ve 25 (OH) vitamin D (DIAsource ImmunoAssays S.A, Nevilles-Belgium) ve enzyme amplified sensitivity immunoassay (EASIA) yöntemi kullanılarak PTH düzeyleri (DIAsource ImmunoAssays S.A, Nevilles-Belgium) çalışıldı.

Çalışmamızda kullanılan OPG, RANK-L, FGF-23, PTH, 1,25 (OH)₂ vitamin D ve 25 (OH) vitamin D kitleri Gazi Üniversitesi Rektörlüğü tarafından 01/2010-14 no’lu bilimsel araştırma projesi kapsamında sağlandı.

Araştırmada hastaların biyokimyasal değerleri, KMD verileri, serum OPG, FGF-23, RANK-L, 25 (OH) vitamin D, 1,25 (OH)₂ vitamin D ve PTH düzeyleri kontrol grubunun değerleriyle karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki olgulara daha önceden kas iskelet sistemi ağrısı gibi yakınmalar nedeniyle yapılan KMD ölçüm sonuçları da hasta grubunun KMD değerleriyle karşılaştırıldı.

Çalışmada ayrıca hastaların post-RTX çalışma dönemine kadar olan süredeki lineer büyümelerini değerlendirmek amacıyla ilk yıl altı ayda bir ve sonraki yıllarda yılda bir olmak üzere büyüme hızları retrospektif olarak kaydedildi. Ayrıca hastaların RTX döneminde ve çalışma anındaki boy SDS’leri hesaplanarak birbiriyle karşılaştırıldı. Bunun için Boy SDS = [Hasta boyu (cm) - ortalama boy (cm)] / boy SD formülünden faydalanıldı. Yine hastaların RTX döneminde ve çalışma anındaki vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri hesaplanarak elde

edilen veriler birbiriyle karşılaştırıldı. Bu değer hesaplanırken $VKI = VA \text{ (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$ formülü kullanıldı.

Verilerin analizi için SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama $\pm$ SD, median (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise gözlem sayısı (%) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılıma uygun olan parametreler Student t-testi ile, uygun olmayan parametreler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı. Parametrelerin pre-RTX ve post-RTX verileri normal dağılan veriler için paired sample t testi, normal dağılmayan veriler için ise Wilcoxin sıra testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. Korelasyon değerlendirmeleri, normal dağılan veriler için Pearson's korelasyon testi, normal dağılıma uymayan veriler için ise Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Kemik dansitometrisini etkileyen faktörleri incelemek için regresyon modeli oluşturuldu. Korelasyon analizi sonrasında anlamlılık düzeyi $p<0.1$ olan veriler lineer regresyon analizi (backward conditional yöntemi ile) yapılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 5-21 yaş arası 33 hasta ve aynı yaş aralığında 32 kontrol olgu alındı. Hasta ve kontrol grubundaki olguların ortalama yaşı sırasıyla 16.7 ± 3.7 ve 16.6 ± 3.4 yıl olup, arada istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$, Tablo IV).

Hasta grubundaki olguların %36'sı kız ve %64'ü erkek ($n=12/21$), kontrol grubundaki olguların ise %44'ü kız ve %56'sı erkekti ($n=14/18$). Hasta ve kontrol grubundaki olgularda ortalama VA sırasıyla 48.3 ± 15.8 ve 56.6 ± 14.3 kg, boy ise 153.3 ± 16.1 ve 162.1 ± 12.8 cm idi. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yokken ($p > 0.05$), hastaların VA ve boy değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$, Tablo IV).

Tablo IV. Hasta ve kontrol grubunun antropometrik değerleri

	Hasta (n=33)		Kontrol (n=32)		p değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)	
Yaş (yıl)	16.7 ± 3.7	17 (8.9-21)	16.6 ± 3.4	17 (9-21)	$p > 0.05$
Cinsiyet n(%)					
Kız	12 (%36)		14 (%44)		$p > 0.05$
Erkek	21 (%64)		18 (%56)		
VA (kg)	48.3 ± 15.8	48.5(20-89)	56.6 ± 14.3	57.5(27-86)	$p < 0.05$
Boy (cm)	153.3 ± 16.1	128(111-172)	162.1 ± 12.8	166(129-177)	$p < 0.01$

Hastalarda pre-RTX dönemdeki KBH nedenleri incelendiğinde %30'unda ($n=10$) etyolojide veziköüreteral reflü (VUR) ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olduğu, yine %30 olguda ($n=10$) KBH etyolojisinin bilinmediği görüldü. Hasta grubunun KBH nedenleri Tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo V. Hasta grubunun KBH nedenleri

KBH nedeni	n(%)
Nefrolitiasis	1(%3)
MPGN	1(%3)
Mikroskopik polianjitis	1(%3)
Membranöz glomerulonefrit	1(%3)
İnfanıl polikistik böbrek	1(%3)
FMF+amiloidoz	1(%3)
Sistinosis	1(%3)
Juvenil nefronofitisis	1(%3)
İzole VUR+İYE	10(%30)
VUR+PUV+İYE	3 (%9)
Atrofik tek böbrek	1(%3)
Sağ MKD böbrek/sol UP-UV darlık	1(%3)
Etyolojisi bilinmeyen	10 (%30)

MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, PUV: Posterior Üretral Valv, MKD: Multikistik Displastik, UP-UV: Üreteropelvik-Üreterovezikal

Hasta grubunda pre-RTX KBH süresi ortalama 51.2 ± 31.6 aydı. Bu dönemde hastaların %46'sının (n=15) PD ve %30'unun (n=10) HD ile izlendiği ve %9'unda (n=3) pre-emptif RTX uygulandığı belirlendi. Hemodiyaliz yapılan hastaların %73'ünde (n=11) çift lümenli kateter, %27'sinde (n=4) ise fistül mevcuttu. Her iki grubun diyaliz başlama yaş ortalaması arasında istatistiksel fark saptanmadı (PD için 14.4 ± 0.9 ve HD için 14.8 ± 1.0 yaş, $p > 0.05$). Bununla beraber PD uygulanma süresi HD süresine göre daha uzundu (32.8 ± 26.8 aya karşın 11.9 ± 16.4 ay) ve arada anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$, tablo VI).

Hastaların %70'inde canlıdan (n=23), %30'unda ise kadavradan (n=10) RTX gerçekleştirildi. Canlıdan RTX yapılan olguların %61'inde (n=14) vericinin anne, %39'unda (n=9) ise baba olduğu görüldü (Tablo VI).

Hastaların ortalama RTX yapılma yaşı 12.7 ± 2.5 yıl olarak bulundu. Kız ve erkek hastalar arasında RTX yapılma yaşı açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hastalarda RTX döneminde ortalama VA 33.6 ± 10.7 kg, boy ise 131.8 ± 16.1 cm idi (Tablo VI).

Tablo VI. Hasta grubunun karakteristik özellikleri

	n(%)	Ortalama±SD	Median (min-max)	p değeri
KBH süresi (ay)		51.2±31.6	54(4-108)	
Diyaliz durumu				
Pre-emptif RTX	3(%9)			
PD	15(%46)			
HD	10(%30)			
PD+HD	5(%15)			
Diyaliz süresi (ay)				
PD		32.8±26.8	34(3-96)	p<0.01
HD		11.9±16.4	3(1-54)	
Toplam		28.2±26.8	22(2-95)	
Diyaliz başlama yaşı (yıl)				
PD		14.4±0.9	15.8	p>0.05
HD		14.8±1.0	15.7	
RTX tipi				
Canlı	23(%70)			
Kadavra	10(%30)			
Canlıdan RTX				
Anne	14(%61)			
Baba	9(%39)			
RTX yaşı (yıl)				
Kızlarda		12.7±2.5	13(8-18)	p>0.05
Erkeklerde		13.7±2.4	13.8(9.8-18)	
		12.1±2.4	12(8-16.8)	
RTX anında VA (kg)		33.6±10.7	31(17-59)	
RTX anında boy (cm)		131.8±16.1	140(103-167)	

Hastaların RTX döneminde yaklaşık %40'ında VA'nın, yarısında ise boy değerinin <3p ve bir olgu hariç hepsinde VA ve boy değerinin <50p olduğu görüldü. Bu dönemde hastalarda boy yaşı ortalamasının 9.8±1.9 yıl olup, takvim yaşına göre yaklaşık üç yıl geride olduğu belirlendi. Hastaların RTX anındaki VA ve boy persentilleri Tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII. Hasta grubunun RTX anındaki VA ve boy persentilleri

	VA n (%)	Boy n (%)
<3p	12 (%38)	16 (%50)
3p	1 (%3)	1 (%3)
3-10p	9 (%27)	6 (%19)
10-25p	5 (%16)	4 (%13)
25-50p	4 (%13)	3 (%9)
50p		1 (%3)
50-75p	1 (%3)	1 (%3)

Hasta grubunun RTX döneminde ortalama serum kreatinin düzeyi 7.1 ± 1.9 mg/dl (n=33) ve ortalama PTH değeri 580.4 ± 657.1 pg/ml (n=27) olarak bulundu. Bu hastaların %11’inde PTH>1000 pg/ml (n=3) ve %26’sında (n=7) PTH>600 pg/ml olup, ağır sekonder hiperPTH mevcuttu. Hastaların %33’ünde (n=9) ise RTX döneminde düşük kemik döngüsü (adinamik kemik hastalığı) olarak ifade edilebilecek düşük PTH düzeyi saptandı (Tablo VIII).

Renal transplantasyon döneminde hastaların %47’sinin hipokalsemik (n=14), %53’ünün ise normokalsemik olduğu görüldü. Bu dönemde hastaların %73’ünde (n=22) hiperfosfatemi saptanırken, %27’sinde (n=8) ise serum P düzeyi normal bulundu (Tablo VIII).

Tablo VIII. Hasta grubunun RTX dönemindeki biyokimyasal verileri

	n(%)	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)
Kreatinin (mg/dl)	33	7.1 ± 1.9	6.8 (3.8-11.7)
PTH (pg/ml)	27	580.4 ± 657.1	409 (17-2871)
PTH durumu			
Ağır sekonder hiperPTH (1000↑)	3(%11)		
(600↑)	7(%26)		
Sekonder hiperPTH (300-600)	6(%22)		
Hedef düzey (200-300)	2(%8)		
Adinamik kemik hastalığı (200↓)	9(%33)		
Kalsiyum (mg/dl)	30	9.1 ± 1.0	9.3 (6.3-10.7)
Ca durumu			
Hipokalsemi	14(%47)		
Normokalsemi	16(%53)		
Fosfor (mg/dl)	30	5.5 ± 1.1	5.6 (3.2-7.9)
P durumu			
Hiperfosfatemi	22(%73)		
Normofosfatemi	8(%27)		

Hastaların post-RTX izlem süresi ortalama 45.9 ± 30.9 aydı. Bu dönemde %18'inin (n=6) sadece CsA, %61'inin (n=20) sadece takrolimus aldığı, %18'inin (n=6) ise her iki tedaviyi dönüşümlü olarak kullandığı görüldü. Hastaların ortalama CsA ve takrolimus alma süreleri sırasıyla 30.0 ± 28.5 ve 32.9 ± 28.7 ay olarak bulundu (Tablo IX).

Hasta grubunun %70'ine (n=23) post-RTX 48.0 ± 32.8 ay süreyle kalsitriol, %73'üne (n=24) ise 44.0 ± 28.3 ay süreyle kalsiyum içeren preparat verildiği belirlendi. Yine bu dönemde hastaların %33'ünde (n=11) osteoporoz nedeniyle 17.8 ± 12.4 ay süreyle OB ve %24'ünde (n=8) hipofosfatemisi nedeniyle 5.1 ± 5.5 ay süreyle OFS kullanımı mevcuttu (Tablo IX).

Çalışma döneminde hastaların halen kullanmakta olduğu kemik metabolizmasına yönelik tedaviler de incelendi. Buna göre hastaların dörtte birinin (n=8) sadece kalsiyum tedavisi, diğer dörtte birinin (n=8) ise kalsiyum ile birlikte kalsitriol tedavisi aldığı görüldü (Tablo IX). Hastaların post-RTX aldıkları kümülatif CS dozu hesaplandı. Nakil sonrası erken dönemde en yüksek bulunan toplam CS dozlarının, post-RTX geçen süre uzadıkça toplam doz artmış gibi görünmekle beraber, yıllar bazında göreceli olarak azaldığı saptandı. Post-RTX birinci ayda hastalarda (n=33) kümülatif CS dozu 57 ± 30 mg/kg iken, üçüncü ayda (n=33) 77 ± 40 mg/kg ve altıncı ayda (n=33) 110 ± 103 mg/kg bulundu. Altı aydan uzun izlenen hastalarda birinci yıl sonunda kümülatif CS dozu 138 ± 126 mg/kg iken (n=29), ikinci yılın sonunda 171 ± 127 mg/kg bulundu (n=24). Üç yıl ve üzerinde izlenen 19 hastada ise kümülatif CS dozları 251 ± 209 mg/kg olarak saptandı (Tablo IX).

Tablo IX. Hasta grubunun post-RTX izlemi ve verilen tedaviler

	n(%)	Ortalama±SD	Median (min-max)
İzlem süresi (ay)		45.9±30.9	44(6-102)
CsA (ay)	6(%18)	30.0±28.5	19(1-82)
Takrolimus (ay)	20(%61)	32.9± 28.7	21.5(1-89)
CsA+Takrolimus (ay)	6(%18)		
Kalsitriol (ay)	23(%70)	48.0± 32.8	41(5-134)
Kalsiyum (ay)	24(%73)	44.0±28.3	40.5(6-102)
OB (ay)	11(%33)	17.8±12.4	17(2-42)
OFS (ay)	8(%24)	5.1±5.5	2.5(1-15)
Halen kullanılan ilaçlar			
Sadece kalsiyum	8(%24)		
Sadece kalsitriol	1(%3)		
Sadece OB			
Ca+ kalsitriol	8(%24)		
Ca+OB	1(%3)		
İlaç almayanlar	15(%46)		
Kümülatif CS (mg/kg)			
1.ay (n=33)		57±30	49(28-161)
3.ay (n=33)		77±40	69(39-249)
6 ay (n=33)		110±103	89(49-640)
1.yıl (n=29)		138±126	125(53-764)
2.yıl (n=24)		171±127	153(50-700)
3.yıl (n=19)		251±209	207 (50-1049)

Hasta grubunda 26 olguda pre-RTX dönemde KMD z skorları mevcut olup, ortalama KMD z skoru -1.7 ± 1.0 idi. Bu dönemde hastaların % 62'si osteopenik (n=16), %19'u ise osteoporotikti (n=5). Bununla beraber pre-RTX dönemde hiçbir hastada kırık saptanmadı. Kontrol grubundaki olguların (n=32) KMD z skorları -0.3 ± 0.7 olup, tümünde normal sınırlar içinde idi. Hastaların pre-RTX KMD değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo X).

Hastaların post-RTX dönemde KMD skorları incelendi. Buna göre post-RTX altıncı ayda KMD z skoru -2.3 ± 0.9 (n=20) ve birinci yılın sonunda -1.6 ± 0.9 idi (n=25). Post-RTX izlemde

en düşük KMD skorlarının altıncı ayda saptandığı, en iyi KMD skorlarına ise dördüncü yılda ulaşıldığı görüldü (izlenen 14 hastada KMD z skoru -1.4 ± 1.0). Çalışmamızda hiçbir hastada post-RTX izlem süresi boyunca kırık saptanmadı. Hasta grubunun post-RTX yıllara göre KMD z skorları Tablo X’da verilmiştir.

Hastaların çalışma anındaki KMD z skoru ortalaması -1.6 ± 1.2 bulundu. Bu değerler pre-RTX KMD z skorları ile karşılaştırıldığında arada fark saptanmadı ($p > 0.05$) ancak kontrol grubunun değerlerine göre hala düşük olduğu görüldü ($p < 0.001$). Bu dönemde hastaların %36’sı ($n=12$) osteoporotik, %33’ü ($n=11$) ise osteopenikti (Tablo X).

Tablo X. Çalışma ve kontrol grubunun KMD değerleri

	Çalışma grubu (n=26)			Kontrol (n=32)		p değeri
	n(%)	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)	
Pre-RTX KMD z skoru		-1.7 ± 1.0	$-1.6(-0.2- -3.5)$	-0.3 ± 0.7	$-0.4(-1.0- 1.6)$	$p1 < 0.001$
Normal	5(%19)					
Osteopenik	16(%62)					
Osteoporotik	5(%19)					
Post-RTX KMD z skoru						
6.ay (n=20)		-2.3 ± 0.9	$-2.3(-1.0- -4.2)$			
1.yıl (n=25)		-1.6 ± 0.9	$-1.6(-0.1- -3.2)$			
2.yıl (n=23)		-1.9 ± 1.4	$-1.8(0.5- -4.4)$			
3.yıl (n=16)		-2.1 ± 1.4	$-2.1(0.1- -4.7)$			
4.yıl (n=14)		-1.4 ± 1.0	$-1.3(0.1- -3.2)$			
5.yıl (n=10)		-1.4 ± 1.0	$-1.5(-0.4- -3.2)$			
6.yıl (n=10)		-1.4 ± 0.9	$-1.3(0.0- -2.8)$			
7.yıl (n=6)		-1.6 ± 1.1	$-1.5(0.5- -3.5)$			
8.yıl (n=1)		-1.6	-1.6			
Son KMD z skoru		-1.6 ± 1.2	$-1.5(0.4- -4.7)$		$-0.4(-1.0- 1.6)$	$p2 < 0.001$
Normal	10(%31)					$p3 > 0.05$
Osteopenik	11(%33)					
Osteoporotik	12(%36)					

p1:pre-RTX KMD ile kontrol grubu arasındaki fark

p2: pre-RTX KMD ile son KMD arasındaki fark

p3: Son KMD ile kontrol grubu arasındaki fark

Hastaların boy uzama hızları altı/on iki aylık dönemler halinde değerlendirildiğinde, CS tedavisinin en yüksek dozda kullanıldığı post-RTX ilk altı ayda en az, daha sonra ikinci yıla dek giderek artan hızda boy uzaması olduğu görüldü. Üçüncü yıldan itibaren büyüme zirvesinin kısmen azalmakla beraber yine ilk altı aya göre yüksek kaldığı, beşinci yıldan sonra ise en az düzeye indiği gözlemlendi. Hasta grubunun post-RTX boy uzama hızları Tablo XI’de verilmiştir.

Tablo XI. Hasta grubunun post-RTX dönemdeki boy uzama hızları

Boy uzaması (cm)	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)
İlk 6 ay (n=33)	2.6 $\pm$ 2.3	2(0-8)
6-12 ay (n=29)	3.2 $\pm$ 2.5	3(0-8)
2.yıl (n=25)	5.4 $\pm$ 3.7	5(0-12)
3.yıl (n=18)	3.8 $\pm$ 3.3	3(0-10)
4.yıl (n=16)	3.6 $\pm$ 2.7	3.50(0-8)
5.yıl (n=13)	2.8 $\pm$ 3.7	1(0-10)
6.yıl (n=11)	2.1 $\pm$ 2.3	2.25(0-6)
7.yıl (n=9)	1.7 $\pm$ 2.3	1(0-7)
8.yıl (n=5)	0.4 $\pm$ 0.5	0(0-1)

Hastalarda nakil böbrekte zamanla gelişen fonksiyon bozukluğu (graft disfonksiyonu) değerlendirildi ve olguların %68’inde (n=22) saptandı. Graft disfonksiyonu evrelendirildiğinde olguların %43’ünde (n=14) Evre 2, %19’unda (n=6) Evre 3 ve %6’sında ise (n=2) Evre 4 KBH saptandı (Tablo XII).

Tablo XII. Post-RTX graft disfonksiyonu ve GFR

	n(%)
Graft disfonksiyonu	
Yok	11(%32)
Var	22(%68)
Glomerüler filtrasyon hızı	
Evre 2 KBH	14(%43)
Evre 3 KBH	6(%19)
Evre 4 KBH	2(%6)

Post-RTX dönemde olguların %27'sinde (n=9) en az bir akut rejeksiyon (AR) atağı olduğu, %73'ünde (n=24) ise hiç AR atağı olmadığı görüldü. Akut rejeksiyon atağı olan dokuz olgunun beşinde sadece bir AR atağı olduğu ve bunların post-RTX ilk bir yıl içerisinde gerçekleştiği (iki olguda dördüncü ayda, bir olguda ikinci ayda, bir olguda üçüncü ayda ve bir olguda da 11. ayda) görüldü. Diğer olguların üçünde iki AR atağı olduğu, sadece bir olguda ise toplam dört kez AR atağı olduğu görüldü. Bu hastaların tümüne AR atağı dönemlerinde yüksek doz CS tedavisi verildiği belirlendi. Hastalardaki AR atakları ve zamanları Tablo XIII'de verilmiştir.

Tablo XIII. Hasta grubunda AR atakları ve zamanı

AR atağı	n(%)					
Var	9(%27)					
Yok	24(%73)					
Bir atak (n=5)		Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Zamanı (ay)		(4.)	(2.)	(4.)	(3.)	(11.)
İki atak (n=3)		Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8		
Zamanı (ay)		(17./ 21.)	(1./2.)	(12./16.)		
Üç atak (n=0)						
Zamanı (ay)		-				
Dört atak		Olgu 9				
Zamanı (ay)		(4./12./19./26.)				

Hastaların çalışma dönemindeki biyokimyasal parametreleri değerlendirildi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Buna göre her iki grup arasında BUN ve kreatinin açısından anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunda tüm olgularda biyokimyasal parametreler ve elektrolit düzeyleri beklendiği şekilde normal bulundu. Sadece bir hastada ALP normalin hafif üstünde idi. Hasta grubunda olguların %9'unda (n=3) Ca değeri düşük (<8.5 mg/dl) ve %3'ünde (n=1) yüksek (>10.5 mg/dl), %3'ünde (n=1) ise P değeri düşük (<3 mg/dl) ve %12'sinde (n=4) yüksek (>5 mg/dl) bulundu. Hasta grubunun %12'sinde (n=4) ALP yaşa göre normalin

üstünde idi (>300 IU/l). Bununla beraber iki grup arasında serum Ca, P ve ALP açısından istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05, Tablo XIV).

Tablo XIV. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal değerleri

	n (%)	Hasta (n=33)		Kontrol (n=32)		p değeri
		Ortalama ±SD	Median (min-max)	Ortalama ±SD	Median (min-max)	
BUN (mg/dl)		19.6±11.0	17.0 (8.0-51.0)	10.9±2.4	10.7 (6.5-15.8)	p<0.001
Kreat (mg/dl)		1.3±0.8	1.1 (0.5-3.7)	0.7±0.1	0.7 (0.5-1.1)	p<0.001
Na (mEq/l)		138.8±3.0	139 (132-148)	137.1±1.8	137 (134-142)	p>0.05
K (mEq/l)		4.1±0.7	4.2 (2.8-5.3)	4.3±0.4	4.8 (3.8-5.4)	p>0.05
Cl (mEq/l)		106.9±2.8	107 (102-116)	104.3±2.4	105 (100-109)	p>0.05
Ca (mg/dl)		9.5±0.7	9.6 (7.9-11.3)	9.7±0.6	9.8 (8.5-10.8)	p>0.05
Hipokalsemi	3(%9)					
Hiperkalsemi	1(%3)					
P (mg/dl)		3.9±0.7	3.9 (2.7-5.2)	3.8±0.8	3.9 (2.6-5.2)	p>0.05
Hipofosfatemi	1(%3)					
Hiperfosfatemi	4(%12)					
ALP (IU/l)		197.2±169.7	154.5 (51-928)	125.2±104.2	91 (40-394)	p>0.05
Yüksek ALP	4(%12)			1(%3.0)		

Hasta ve kontrol grubunda kemik metabolizması üzerinde etkili hormonlar değerlendirildiğinde PTH ve 1,25 (OH)₂ vitamin D açısından iki grup arasında fark saptanmazken (p>0.05), 25(OH) vitamin D'nin hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001, Tablo XV).

Kontrol grubunda tüm olgularda serum PTH düzeyi normal sınırlarda iken, hasta grubunun %24'ünde (n=8) yüksek (>65 pg/ml) bulundu. Hastaların %55'inde (n=17) ve kontrol grubunun % 94'ünde (n=30) 25 (OH) vitamin D düşüklüğü (<30 ng/ml) saptanırken, serum

1,25 (OH)₂ vitamin D düşüklüğü (<20 pg/ml) hastaların %56'sında (n=18) ve kontrol grubunun % 48'inde (n=15) saptandı (Tablo XV).

Hastalarda serum OPG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p<0.001). Hasta grubunun RANK-L düzeyi kontrol grubuna göre düşük olmakla beraber her iki grup arasında fark saptanmadı (p>0.05). Hasta grubunda FGF-23 düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti ve arada sınırda istatistiksel fark saptandı (p=0.054, Tablo XV).

Tablo XV. Hasta ve kontrol grubunun diğer kemik belirteçleri

	Hasta (n=33)			Kontrol (n=32)		p değeri
	n (%)	Ortalama ±SD	Median (min-max)	n (%)	Ortalama ±SD Median (min-max)	
PTH (pg/ml)		42.3±46.2	24.2 (1-161.5)		22.7±12.6 23.4 (2-58.9)	p>0.05
HiperPTH	8 (%24)					
25 (OH) vit D (ng/ml)		29.8±14.7	27.0 (1.7-60.2)		19.2±15.0 18.4 (1.8-83.8)	p<0.001
25 (OH) vit D ↓	17 (%55)			30 (%94)		
1,25 (OH)₂ vitD (pg/ml)		23.3±18.5	18.2 (1.6-79.3)		24.3±18.8 19.7 (1.6-71.7)	p>0.05
1,25 (OH)₂ vitD ↓	18 (%56)			15 (%48)		
OPG (pg/ml)		419.9±87.3	415.1 (251.1-775.0)		239.9±67.7 240.4 (143.3-477.4)	p<0.001
RANK-L (pmol/l)		223.6±133.5	185.4 (77.4-681.5)		231.8±111.9 215.5 (90.7-545.5)	p>0.05
FGF-23 (pg/ml)		69.3±53.3	47.6 (29.1-305.5)		51.0±26.8 41.9 (30.5-165.5)	p=0.054

Çalışmamızda hastaların KBH süreleri ile RTX anındaki VA ve boyları, OPG, RANK-L, FGF-23, 25 (OH) vitamin D, 1,25 (OH)₂ vitamin D, çalışma ve RTX anındaki PTH değerleri ve KMD z skorları arasında ilişki saptanmadı.

Sadece CsA tedavisi alan hastalarda sadece takrolimus tedavisi alan hastalara oranla kreatinin düzeyleri daha yüksek saptandı (1.5 ± 0.3 'e karşın 1.6 ± 0.5 , $p < 0.05$).

Graft disfonksiyonu olan hastalarda olmayanlara kıyasla $1,25 (OH)_2$ vitamin D düzeyleri daha düşük bulundu (18.4 pg/ml'e karşın 33.3 pg/ml ve $p < 0.01$). Graft disfonksiyonu olmayan hastalarda AR atağı saptanmazken, graft disfonksiyonu olan 22 hastanın %41'inde ($n=9$) AR atağı mevcuttu ve her iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

Akut rejeksiyon atağı geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında $1,25 (OH)_2$ vitamin D düzeyi açısından fark saptandı (AR atağı olmayanlarda $1,25 (OH)_2$ vitamin D düzeyi 25.1 pg/ml iken, olanlarda 11.5 pg/ml idi, $p < 0.01$). Akut rejeksiyon atağı geçirenlerde geçirmeyenlere göre serum kreatinin düzeylerinin (2.2 mg/dl'e karşın 1.0 mg/dl ve $p < 0.001$) ve ikinci yıldaki kümülatif CS dozlarının (252.9 mg/kg'a karşın 130.6 mg/kg, $p < 0.05$) anlamlı yüksek olduğu görüldü.

Çalışma döneminde halen kalsitriol tedavisi almakta olan hastalarda ($n=9$) kalsitriol almayanlara kıyasla FGF-23 düzeylerinin düşük olduğu (45.8 ± 7.6 pg/ml'e karşın 87.3 ± 16.1 pg/ml) görüldü ve arada sınırda fark saptandı ($p=0.054$). Halen kalsitriol alanlarda almayanlara göre birinci yıl KMD z skorunun da anlamlı düşük olduğu görüldü (-2.2 ± 0.3 'e karşın -1.3 ± 0.2 ve $p < 0.05$).

Hastaların RTX anında ve post-RTX çalışma dönemindeki boy SDS değerleri hesaplandı. Bun göre 32 hastada RTX anındaki boy verileri mevcut olup, hepsinde boy SDS'si negatif yönde idi. Hastaların %50'sinde ($n=16$) ise RTX anında boy SDS'sinin -2.0 'ın altında (boy persentili $< 3p$) olduğu görüldü. Çalışma anında ise 33 hastanın %12'sinde ($n=4$) boy SDS'sinin pozitif yönde değiştiği, bununla beraber %24'ünde ($n=8$) halen -2.0 'ın altında olduğu belirlendi. Hastalarda pre-RTX ortalama boy SDS değeri post-RTX döneme göre anlamlı ölçüde daha negatif bulundu ($p < 0.001$, Tablo XVI).

Kontrol grubundaki olgularda boy SDS değeri -2.0'ın altında olgu bulunmamaktaydı. Hasta grubunun pre ve post-RTX çalışma dönemindeki boy SDS değerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görüldü (her ikisi için de $p<0.001$, Tablo XVI).

Renal transplantasyon anında hastalarda (n=32) VKİ persentili <5p ve >95p olan olgu bulunmazken, %60'ında (n=19) VKİ'nin 25-50p arasında ve %31'inde (n=10) ise 50-75p arasında olduğu görüldü. Çalışma anında ise hastaların (n=33) %3'ünde (n=1) VKİ persentilinin <5p ve %6'sında (n=2) ise >95p olduğu görüldü (Tablo XVII).

Hasta grubunda pre-RTX ortalama VKİ değerinin post-RTX döneme ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görüldü (her ikisi için de $p<<0.001$). Bununla beraber çalışma döneminde hasta ve kontrol grupları arasında VKİ açısından fark yoktu ($p>0.05$, Tablo XVI).

Tablo XVI. Hasta ve kontrol grubunun ortalama boy SDS ve VKİ değerleri

	Hasta (n=33)			Kontrol (n=32)		
	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)	p değeri	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)	p değeri
Pre-RTX boy SDS	-2.2 $\pm$ 1.4	-2.1 (-5.3-0.5)	p1<0.001	0.2 $\pm$ 1.0	0.1 (-2.0-2.2)	p2<0.001
Post-RTX boy SDS	-1.4 $\pm$ 1.1	-1.3 (-3.5-0.5)		0.2 $\pm$ 1.0	0.1 (-2.0-2.2)	p3<0.001
Pre-RTX VKİ	17.2 $\pm$ 2.0	16.9 (13.5-22.0)	p1<0.001	21.2 $\pm$ 3.5	21.3 (15.7-31.3)	p2<0.001
Post-RTX VKİ	20.0 $\pm$ 3.8	19.5 (13.6-30.0)		21.2 $\pm$ 3.5	21.3 (15.7-31.3)	p3>0.05

p1: Hasta grubunun pre-RTX ve post-RTX dönemleri arasındaki fark

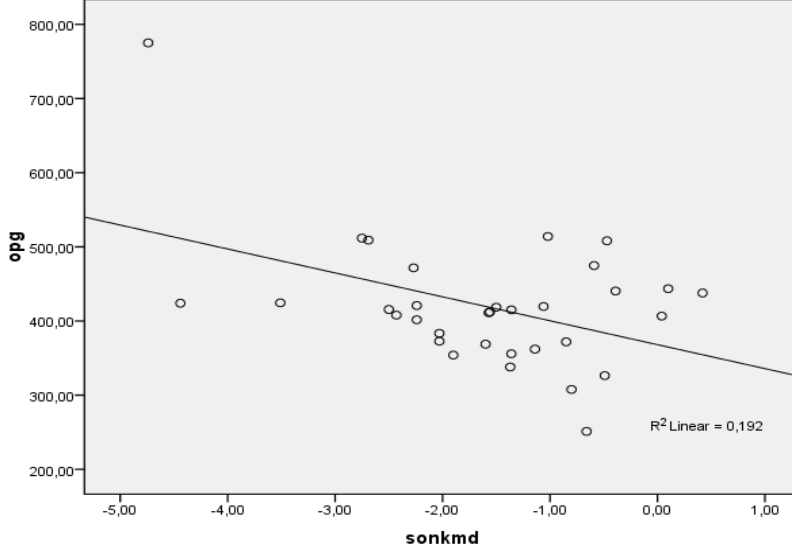
p2: Hasta grubunun pre-RTX dönemi ile kontrol grubu arasındaki fark

p3: Hasta grubunun post-RTX dönemi ile kontrol grubu arasındaki fark

Tablo XVII. Hasta grubunun pre-RTX ve post-RTX VKİ persentilleri

VKİ	<5p	5-10p	10-25p	25-50p	50-75p	75-85p	>95p
Pre-RTX n(%)		1(%3)	2(%6)	19(%60)	10(%31)		
Post-RTX n(%)	1(%3)		2(%6)	13(%40)	12(%36)	3(%9)	2(%6)

Çalışmamızda OPG ile üçüncü yıl ve sonrasındaki kümülatif CS dozları arasında *pozitif* ($r=0.568$, $p<0.05$) ve çalışma anındaki ve ikinci ile üçüncü yıldaki KMD z skorları arasında *negatif* (sırasıyla $r_1=-0.439$, $p<0.05$ ve $r_2=-0.415$, $p<0.05$ ve $r_3=-0.584$, $p<0.05$, Şekil 2) ve yine post RTX VKİ arasında *negatif* korelasyon saptandı ($r=-0.347$, $p<0.05$).



Şekil 2. OPG ile çalışma anındaki KMD arasındaki ilişki

RANK-L ile ilişkili herhangi bir parametre saptanmazken, FGF-23 ile birinci yıldaki kümülatif CS dozu arasında *negatif* korelasyon saptandı ($r=-0.457$, $p<0.05$). FGF-23'ün PTH ve 1,25 OH vitamin D ile ilişkisi yoktu.

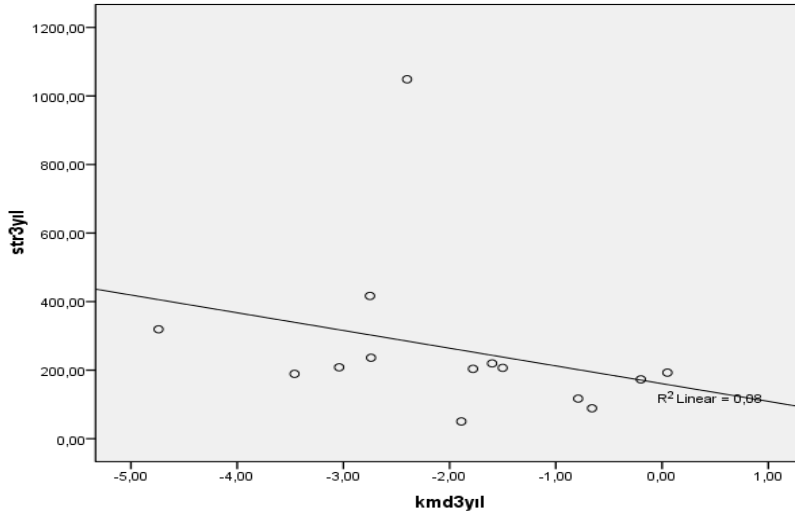
1,25 (OH)₂ vitamin D'nin çalışma anındaki kreatinin değerleri ile *negatif* ($r=-0.518$, $p<0.01$) ve dördüncü yıldaki KMD ile *pozitif* korelasyon gösterdiği görüldü ($r=0.592$, $p<0.05$).

Post-RTX kalsitriol tedavi süresi ile dördüncü yıl KMD z skorları arasında *negatif* korelasyon saptandı ($r=-0.555$, $p<0.05$).

Hastaların çalışma dönemindeki KMD değeri ile RTX anındaki PTH ($r=-0.382$, $p<0.05$), ikinci ve üçüncü yıldaki kümülatif CS dozları (sırasıyla $r=-0.433$, $p<0.05$ ve $r=-0.563$, $p<0.05$) arasında *negatif* korelasyon saptandı. Çalışma dönemindeki KMD değeri üzerine etkisi olan parametreleri değerlendirmek amacıyla yapılan regresyon analizinde (modele

katılan değişkenler: OPG, kreatinin, 1,25 (OH)₂ vitamin D, ikinci yıl ve üçüncü yıl ve sonrasındaki kümülatif CS dozu, RTX anındaki PTH ve post-RTX VKİ) tek etkili parametrenin OPG olduğu görüldü (beta değeri: -0.78, p<0.001, CI: -0.004- -0.013).

Hastaların post-RTX ikinci yıldaki kümülatif CS dozları ile ikinci yıl KMD z skorları arasında *negatif* (r=-0.428, p<0.05), üçüncü yıl ve sonrasındaki kümülatif CS dozları ile de üçüncü yıl KMD değerleri arasında *negatif* korelasyon saptandı (r=-0.534, p<0.05, Şekil 3).



Şekil 3. Kortikosteroid tedavi dozu ile KMD arasındaki ilişki

Hastaların birinci yıldaki boy uzama hızları ile altıncı ay ve birinci yıl kümülatif CS dozları arasında *pozitif* korelasyon saptandı (sırasıyla altıncı ay için r=0.396, p<0.05 ve birinci yıl için p=0.402, p<0.05).

Post-RTX boy SDS değerlerini etkileyen parametreler incelendiğinde post-RTX tüm dönemlerdeki kümülatif CS tedavisi ile *güçlü negatif* korelasyon gösterdiği görüldü (sırasıyla birinci ay için r=-0.552, üçüncü ay için r=-0.540, altıncı ay için r=-0.529, birinci yıl için r=-0.519, ikinci yıl için r=-0.552, üçüncü yıl için r=-0.612, tüm dönemler için p<0.01).

TARTIŞMA

Günümüzde yeni tedavi protokolleri ve immünsüpresif ilaçlar sayesinde post-RTX prognoz giderek iyileşmekte olup, bir yıllık sağkalım %90'ın üstündedir. Renal transplantasyon sonrasında sekonder hiperPTH ve ROD büyük oranda düzelmekle beraber, böbrek yetmezliği sürecinde gelişen kemik hastalığı post-RTX dönemde de sebat edebilmektedir. Ayrıca post-RTX dönemde oluşabilen metabolik değişiklikler ve kullanılan ilaçların kemik ve mineral metabolizması bozukluklarına yol açtığı da iyi bilinmektedir (114).

Çocukluk çağı lineer büyümenin ve zirve kemik kitlesi oluşumunun gerçekleştiği dönem olup, bu dönemde ortaya çıkan böbrek yetmezliği ve post-RTX verilen tedaviler hem büyüme, hem de kemik kitlesi üzerinde olumsuz etkiler yapar (110).

Bu faktörlerin etkisiyle post-RTX dönemde osteoporoz sık görülen bir bulgu olup, hastalarda artmış kırık riski ile ilişkilidir. Erişkin çalışmalarında post-RTX beş yıl içinde hastaların %50'sinde en az bir kırık görüldüğü belirlenmiştir (114).

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda kliniğimizde izlenen RTX hastalarında mevcut kemik patolojilerine ve lineer büyümeye etki eden parametreler değerlendirildi.

Hastalarımızda pre-RTX dönemde %30 gibi yüksek bir oranda izole VUR ve beraberinde tekrarlayan İYE varlığının altta yatan KBH nedeni olduğu görüldü. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study 2010 raporuna göre çocukluk çağında en sık SDBY nedeni konjenital yapısal bozukluklar (beraberinde VUR/obstruksiyon olsun veya olmasın) olarak belirlenmiştir (98). Ülkemizde ise daha önce yapılan iki geniş çalışmada yürüttüğümüz çalışmadakine benzer şekilde en sık KBH nedeni olarak reflü nefropatisi bildirilmiştir (115,116). Ülkemizden yapılan çalışmalarda Batı verileri ile karşılaştırıldığında çok yüksek oranda görülen VUR ve tekrarlayan İYE'na bağlı böbrek yetmezliği sıklığının, altta yatan gösterilemeyen hipo/displazi nedeniyle olduğu düşünüldü. Bunun dışında bir hastada FMF'e

bağlı amiloidoz nedeniyle KBH geliştiğinin belirlenmesi ülkemizde FMF hastalığının hala SDBY nedeni olabilmesi açısından dikkat çekiciydi.

Hastalarımızda pre-RTX KBH süresi yaklaşık 4.2 yıl (ortalama 51.2 ± 31.6 ay) olarak bulundu. Pre-RTX KBH ve diyaliz süresinin uzunluğu hastalarda post-RTX dönemde persistan hiperPTH ve osteoporoz gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (6,43). Bununla beraber çalışmamızda hastalardaki KBH süresi ile RTX ve çalışma dönemindeki PTH düzeyleri ve KMD z skorları arasında ilişki saptanmadı.

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde ideal RTX zamanının tanıdan itibaren ilk bir yıl olduğu bildirilmiştir (115). Hastalarımızda KBH etyolojisinde olguların çoğunda yapısal böbrek bozukluğu zemininde geliştiği varsayılan ve erken yaşta saptanma olasılığı yüksek olan reflü nefropatisi mevcuttu. Bununla beraber hastalarımızın RTX yapılma yaşı ortalama 12 yaş olarak bulundu. Hastalarımızın RTX öncesi bekleme sürelerinin de ortalama dört yıl olduğu düşünülürse ülkemizde istenilen oranda ve hızda RTX yapılamadığı sonucuna varıldı.

Günümüzde tüm dünyada çocuklar ve adölesanlarda en sık tercih edilen diyaliz yöntemi PD'dir (117). Bu süre içinde pediatrik hastalarda daha çok önerilen PD'nin bizim hastalarımızda da öncelikli tedavi seçeneği olduğu görüldü. Hastalarda PD ve HD başlama yaşı arasında fark olmamasına rağmen HD uygulanma süresinin belirgin daha kısa olması, SDBY tanısı konduğunda canlı vericisi olan hastaların RTX yapılana dek kısa süreliğine kateter takılarak HD'e yönlendirilmesine, vericisi olmayan hastaların ise PD ile izlenmesine bağlandı.

Hastalarda %70 oranında canlıdan RTX yapıldığı, bunların çoğunda da vericinin anne olduğu görüldü. Hastaların babalarının çalışıyor olması ve genellikle evin tek gelir kaynağı olması, annelerin ise genellikle ev hanımı olması veya verici olma konusunda daha istekli olmasının bu duruma neden olduğu düşünüldü. Ülkemizde 2008 yılı içerisinde 1710 yeni RTX gerçekleştirilmiş olup, bunların 2/3'ünde canlı vericiler kullanılmıştır (118). Çalışmamızda

kadavradan RTX oranı sadece %30 olup elde edilen bu sonuçlar ülkemizdeki genel eğilim ile uyumlu bulunmuştur. Ülkemizde bilgi eksikliği ve çeşitli sosyokültürel faktörler nedeniyle kadavradan RTX halen yetersiz düzeydedir (119). Canlı vericinin bulunmadığı olgularda hastalar uzun süre diyaliz modalitelerine bağımlı kalmakta, bu da SDBY’nde kalım süresini ve buna bağlı komplikasyonları artırmaktadır. Bu sonuçlar ülkemizde toplum bilincinin artırılarak organ bağışının özendirilmesi gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Hastaların RTX anında yaklaşık %60’ında (n=16) sekonder hiperPTH ile uyumlu kemik döngüsü bozukluğu olduğu, bunların bir kısmında ise ağır sekonder hiperPTH olduğu görüldü. Olguların %33’ünde dinamik kemik hastalığı ile uyumlu laboratuvar değerleri mevcutken, sadece %8’inde (n=2) PTH düzeyleri hedef aralıkta tutulabilmekteydi. Dolayısıyla hastalarımızda RTX anında elimizde kemik biyopsi verileri olmasa da dolaylı olarak belirgin kemik histolojisi bozuklukları olduğu düşünüldü. Bu dönemde hastalarda medikal tedavi ve diyalize rağmen belli oranda hipokalsemi ve hiperfosfatemi olduğu da belirlendi.

Hasta grubumuzda pre-RTX dönemde KMD ile belirlenen osteoporoz %19, osteopeni ise %62 oranında idi. Post-RTX dönemde ise en kötü KMD z skorlarının altıncı ayda elde edildiği, en iyi skorlara dördüncü yılda erişildiği ancak yine de bu dönemde bile hastalarda ortalama KMD değerinin osteopeni ile uyumlu olduğu görüldü. Çalışmamızın gerçekleştiği dönemde post-RTX geçen süre yaklaşık 3.8 yıl olup (ortalama 45.9 ± 30.9 ay), bu dönemde de ortalama KMD z skorları osteopeni ile uyumluydu ve kontrollerden anlamlı düşüktü. Çalışma anında hastalarımızda osteoporoz yüzdesi %36 olarak bulunmuş olup, literatürde verilen %45-62’lik oranlara göre düşüktü (9,10,12). Yine de hastalarımızda başarılı RTX’e rağmen post-RTX her dönemde KMD z skorlarının kontrollere göre düşük olduğunun görülmesi, pre-RTX KBH sürecinde mevcut kemik hastalığının etkilerinin post-RTX dönemde devam etmesi, post-RTX dönemde kullanılan başta CS’ler olmak üzere immünsüpresif tedaviler, akut

rejeksiyon atakları ve zamanla gelişen graft disfonksiyonu gibi çeşitli faktörlerin değişik zamanlarda KMD skorları üzerine olumsuz etki yaptığını düşündürdü.

Hastalarımızda post-RTX altıncı ay KMD z skorlarının en düşük olduğu dönemdi. Post-RTX ilk altı ay pre-RTX döneme göre artan büyüme nedeniyle periferik kandaki dengeyi koruyabilmek için kemiğe aşırı gereksinim duyduğu yapı taşları olan minerallerin ulaşması ve kullanılmasında disregülasyonun meydana geldiği bir dönem olarak değerlendirildi. Dolayısıyla bu dönemdeki düşük KMD değerlerinin, hastaların aldığı kümülatif CS dozundan çok hızlı büyüme nedeniyle gelişen relatif vitamin-mineral eksikliği ile bağlantılı olduğu düşünüldü. Bunun yanı sıra post-RTX ilk altı ayda hastaların uzun süre hastanede yatması veya evden çıkmaması gibi nedenlerin de immobilizasyona yol açarak osteoporoza katkıda bulunduğu düşünüldü.

Pre-RTX PTH değerlerindeki yüksekliğin post-RTX persistan hiperPTH'nin en önemli belirleyicisi olduğu bilinmektedir (42). Dolayısıyla pre-RTX PTH düzeylerindeki yükseklik post-RTX KMD kaybı ile de ilişkilidir (45). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların çalışma anındaki KMD z skorları ile RTX anındaki PTH düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Hastalara post-RTX dönemde immünsüpresif tedavi olarak CNI, MMF ve CS kombinasyonları verildi. Kalsinörin inhibitörü olarak çoğunlukla takrolimusun tercih edildiği (%60 olguda tek başına, %18 olguda ise CsA ile dönüşümlü olarak) görüldü. Çalışmamızda sadece CsA kullanan olgularda serum kreatinin düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle hastalarımızda CsA'nın takrolimusa göre daha nefrotoksik etki gösterdiği düşünüldü. Kalsinörin inhibitörlerinin kemik rezorpsiyonunu artırarak osteopeniye yol açtıkları bilinmektedir (120,121). Ancak çalışmamızda bu ilaçların kemik belirteçleri veya KMD skorları ile herhangi bir ilişkisi saptanmadı.

Post-RTX kemik hastalığı gelişimine katkıda bulunan en önemli etkenlerden biri de kullanılan CS tedavisidir. Kortikosteroidlerin özellikle erken post-RTX dönemde kemik oluşumunu azalttığı bilinmektedir (110). Çalışmamızda hastalarda post-RTX erken dönemde en yüksek dozda kullanılan CS tedavisinin yıllar içerisinde doz azaltımına gidilerek (günaşırı tedaviye geçilerek) en düşük düzeylere indirildiği görüldü. Çalışmamızda yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı KMD değerlerinin en kötü olduğu dönem post-RTX altıncı ay iken, ilk altı ayda kullanılan kümülatif CS dozları ile herhangi bir ilişki saptanmadı. Bununla beraber ikinci yıldan itibaren kullanılan kümülatif CS dozları ile aynı dönemlerdeki KMD skorları arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. İkinci yıldan itibaren kümülatif CS dozları çalışma anındaki KMD değerleri ile de negatif korelasyon göstermekteydi. Dolayısıyla çalışmamızda post-RTX ilk dönemlerde kümülatif CS dozları sonraki zamanlara göre göreceli yüksek olsa da, KMD değerleri üzerindeki olumsuz etkilerinin ikinci yıldan itibaren görülmeye başlandığı düşünüldü.

Çalışma grubumuzda post-RTX dönemde olguların 2/3'üne yaklaşık iki yıl süreyle oral kalsitriol ve kalsiyum içeren tedavi verildiği belirlendi. KMD değerleri daha kötü olan hastalarda ise daha uzun süreli kalsitriol tedavisi kullanımı mevcuttu. Bu şekilde tedavi ile KMD değerlerinde iyileşme hedeflenmiş olsa da, mevcut tedavilerin KMD z skorlarında anlamlı bir iyileşme sağlamadığı görüldü. Bu nedenle post-RTX dönemde oluşan kemik bozukluklarının medikal tedavilerle düzeltilmesinden çok gelişiminin önlenmesinin (CS'lerin erken azaltılması, pre-RTX sekonder hiperPTH sürecinin kısaltılması gibi) daha önemli olduğu düşünüldü. Yine post-RTX dönemde kullanılan diğer destek tedavilerin (oral bifosfonat ve oral fosfor solüsyonu) de kemik parametreleri üzerinde herhangi bir etkisi gösterilemedi.

Hastalarımızda pre-RTX ve post-RTX dönemde hiçbir olguda kırık saptanmadı. Yapılan bir çalışmada pediatrik RTX hastalarında ortalama beş yıllık izlemde %8 oranda vertebra kırığı

saptanmıştır (11). Hastalarımızda izlem süresi boyunca kadar kırık saptanmamasında bölgesel ve ırksal faktörlerin etkisi olduğu ancak daha uzun vadede bu sonuçların değişebileceği düşünüldü.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliği sık görülen bir bulgu olup, hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu hastaların RTX anındaki boy defisitleri ne kadar fazlaysa post-RTX ulaştıkları nihai erişkin boy da o kadar kısa olmaktadır (122,123). Çalışmamızda RTX anında hastaların boy yaşlarının takvim yaşlarına göre ortalama üç yıl geride olduğu görüldü. Çalışma anına gelindiğinde ise hastaların bir kısmının takvim yaşı 18 ve üzerinde olduğundan (ve pediatrik persentil eğrileri 17 yaşa kadar olduğundan) takvim yaşı ile boy yaşı arasındaki fark değerlendirilemedi.

Renal transplantasyon sonrasında birçok metabolik problem çözülmekle birlikte, başarılı RTX'lerden sonra bile büyümenin istenen düzeylerde olamadığı bilinmektedir (27). Hastalarımızın çalışmaya alındıkları dönemde de RTX üzerinden yaklaşık 3.8 yıllık bir zaman geçmiş olmasına rağmen, hem VA hem de boy değerlerinin halen kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görüldü. Bununla beraber RTX anında tüm hastalarda boy SDS değeri negatif ve %50'sinde -2SD altında (<3p) iken, çalışma döneminde hastaların bir kısmında boy SDS'sinin -2SD altında kalmakla beraber, bazı hastalarda pozitif yönde değiştiği ve ortalama boy SDS değerinin pre-RTX döneme göre yaklaşık %40 arttığı (ortalama -2.2'den -1.4'e çıktığı) görüldü. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study 2010 raporunda hastaların RTX anındaki boy SDS'lerinin eski yıllardaki verilerle karşılaştırıldığında daha iyi olduğu (-1.23'e kadar yükselme) belirtilmektedir (98). Dolayısıyla bizim hastalarımızda RTX anında daha belirgin büyüme geriliği olduğu görüldü. Bununla beraber hastalarımızın çalışma anında belirlenen ortalama boy SDS değeri NAPRTCS 2010 verileriyle paralellik göstermekteydi. Bu nedenle hastalarımızda KBH döneminde büyümenin istenilen düzeyde sağlanamamakla birlikte, RTX'in büyüme üzerinde belirgin olumlu etki

yaptığı düşünöldü. Çalışma döneminde boy SDS'si -2SD olan sekiz hasta incelendiğinde ise bunların üçünde RTX üzerinden en fazla bir yıl geçmiş olup hepsi erkekti ve RTX anında 10 yaş altında idiler. Dolayısıyla bu hastalarda başarılı RTX'e rağmen pubertal büyüme atağı başlamadığı ve yüksek doz steroid altında oldukları dönem olduğu için henüz boy uzamasının yeterli düzeyde olmadığı ve boy SDS'sinin olumlu etkilenmesi için yeterli zamanın geçmediğı düşünöldü.

Kortikosteroidlerin BH ve IGF-1'i baskılayarak ve çeşitli mekanizmalarla büyüme plağı inhibisyonu yaparak boy uzamasını olumsuz etkilediğı bilinmektedir (27). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların çalışma anındaki boy SDS değerleri ile post-RTX tüm dönemlerdeki kümülatif CS dozları arasında güçlü negatif korelasyon saptandı. Bu nedenle post-RTX dönemde hastalarda istenilen büyümenin gerçekleştirilmesi amacıyla CS tedavisinin mümkün olan en az dozda verilmesinin önemi bir kez daha göze çarpmaktaydı.

Hastalarımızda post-RTX dönemde ilk altı ayda az olan boy uzama hızının ikinci yıla kadar giderek arttığı, üçüncü yıldan itibaren azalma eğilimine girerek beşinci yıldan sonra en az düzeylere indiğı göröldü. Hastalarımızın RTX yapıma yaş ortalaması ortalama 12.7 yaş olup kızlarda ve erkeklerde farklılık göstermemekteydi. Çocuklarda büyüme atağı Tanner evrelemesine göre değerlendirilmekte olup, Tanner evre 3-4'den itibaren büyüme atağının başladığı bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların Tanner evrelendirmesi yapılmamış olmakla beraber, kabaca büyüme atağının kızlarda 11.5 yaş, erkeklerde ise 13.5 yaşlarda olduğı bilinmektedir (124,125,126). Dolayısıyla hastaların post-RTX ikinci yılda ortalama 14 yaş civarında olduğı ve boy uzamasının en hızlı olduğı bu dönemin hastaların büyüme atağı dönemine denk geldiğı düşünöldü. Post-RTX beşinci yıldan itibaren de hastaların ortalama 17 yaş civarında oldukları ve bu dönemde muhtemelen pubertenin sona ermesine bağılı olarak boy uzama hızlarının en az düzeye indiğı düşünöldü.

Yapılan çalışmalarda post-RTX erken dönemde hastalarda hızlı bir kilo alımı olduğu (özellikle yüksek doz CS tedavilerine bağlı olarak) görülmektedir. Vester ve arkadaşlarının bir çalışmasında post-RTX üçüncü ayda VKİ SDS değerlerinde hızlı bir yükseliş olduğu, daha sonraki dönemlerde VKİ değerlerinin stabilleştiği ve tekrar pre-RTX değerlere inmediği görülmüştür (127). Hastalarımızın çalışma döneminde ortalama VA değerleri kontrol grubuna göre halen düşük olmakla beraber, VKİ değerleri kontrol grubundan farklı değildi. Üstelik RTX anı ile karşılaştırıldığında hastaların çalışma anında VKİ değerlerinde anlamlı bir yükselme olduğu görüldü. Bu durumun kilo alımının, suboptimal düzeyde kalan boy uzamasına göre kısmen daha iyi olmasından kaynaklandığı ve hastaların pre-RTX dönemde daha malnutre olup, RTX'in beslenmeleri üzerine olumlu etki gösterdiği düşünüldü. Hastalarımızda RTX anında obez olgu yokken, çalışma anında iki hastada obezite mevcuttu. Hastalarımızın çalışma anında post-RTX geçen ortalama sürenin yaklaşık dört yıl olduğu düşünülürse bu dönemde CS etkilerinin en az düzeyde olduğu ve bu iki hastadaki obezitenin beslenme kaynaklı olabileceği düşünüldü. Çalışma anında tek bir olguda malnutrisyon mevcut olup, bu hastada FMF'e bağlı amiloidoz sonrası gelişen KBH nedeniyle RTX yapılmıştı ve verilen tedavilere rağmen post-RTX dönemde sık tekrarlayan FMF atakları ve beraberinde adrenal yetmezlik tablosu ve beslenme bozukluğu mevcuttu. Genel olarak RTX'in hastalarımızda VA ve boy üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmekle beraber, çalışma anına kadar geçen sürede hastaların bir kısmının graft disfonksiyonuna bağlı KBH sürecinde olması gibi nedenlerle kontrol grubuna göre bu antropometrik ölçümlerin hala daha düşük olduğu düşünüldü.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en iyi tedavi modalitesi hiç kuşkusuz RTX'dir. Ancak hastalardaki progresif graft disfonksiyonu ve sonuçta gelişebilen graft kaybıyla birlikte diyalize dönülmesi artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Akut ve kronik rejeksiyonlara bağlı immün hasarlanma, CNI toksisitesi, rekürren glomerüler hastalık, vb. gibi nedenler graft

disfonksiyonu için tehdit oluşturur (128). Çalışma anında hastalarımızın %68'inde çeşitli derecelerde graft disfonksiyonu geliştiği görüldü. Graft disfonksiyonu olan hastalarda beklendiği üzere 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara göre daha düşük bulundu. Graft disfonksiyonu olan hastalarda AR atakları varken, çalışma anında böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda AR atağı öyküsünün olmaması hastaların geçirdikleri AR ataklarının kronik allograft nefropatisi gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürdü.

Çalışmamızda dokuz olguda post-RTX dönemde AR atağı olduğu belirlendi. Bu atakların çoğunun ilk bir yıl içerisinde gerçekleştiği ve olguların çoğunda sadece bir atak olduğu görüldü. Akut rejeksiyon atağı öyküsü olanlar hastalarda çalışma anındaki kreatinin değerleri daha yüksekti ve bunun nihai böbrek fonksiyonunda bozulma üzerinde etkili olduğu düşünüldü. Beklendiği üzere bu hastalarda çalışma anında 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri de daha düşük bulundu. Akut rejeksiyon ataklarının en çok görüldüğü ilk bir yılda hastalarda kümülatif CS dozları AR olmayanlardan yüksek olmakla beraber istatistiksel fark oluşturmadı. Bunun nedeninin genellikle bir atak varlığı nedeniyle hastaların çok da yüksek CS dozlarına maruz kalmamaları olduğu düşünüldü. İkinci yılda ise eklenen yeni AR atakları nedeniyle tüm olgularda hesaplanan kümülatif CS dozu AR olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu.

Hastalarımızda çalışma anında üç hastada hipokalsemi, dört hastada hiperfosfatemisi mevcut olup, bu hastalar KBH sürecindeydiler. Bu dönemde bir hastada hiperkalsemi mevcut olup persistan hiperPTH olan bir olguydu. Bir hastada ise post-RTX üçüncü yıl normal GFR'e rağmen halen hipofosfatemisi mevcuttu. Bu dönemde sekiz olguda PTH değerlerinde yükseklik olup, bir kısmında persistan hiperPTH, diğerlerinde ise graft disfonksiyonuna bağlı olarak PTH artışı olduğu düşünüldü.

Sağlıklı kişilerde yüksek oranda 25 (OH) vitamin D eksikliği olduğu bilinmektedir. Ancak bu eksikliğin yüzdesi konusundaki sonuçlar değişken olup, serum 25 (OH) vitamin D'nin optimum serum düzeyi konusunda bir fikir birliği olmamasından kaynaklanmaktadır (129). Singhellakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada güneş gören yerlerde yaşayan normal sağlıklı erişkinlerde 25 (OH) vitamin D eksikliği (<22 ng/ml) %58 oranında bulunmuştur. İlginç olarak normal böbrek fonksiyonuna sahip bu kişilerde %33 oranında 1,25 (OH)₂ vitamin D eksikliği (<24.6 pg/ml) de saptanmış olup, 25 (OH) vitamin D düzeylerinin aktif D vitamini üretimi konusunda belirleyici olduğu bildirilmiştir (129). Benzer şekilde başka bir çalışmada da endojen vitamin D eksikliği olan postmenopozal kadınlarda 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeylerinin de düşük olduğu saptanmış ve bu durumun substrat eksikliğinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (130). Çalışma anında hasta grubumuzda %55 oranında 25 (OH) vitamin D eksikliği saptanmış olup bu oran Shroff ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan %38'lik orandan daha yüksek bir değeri (49). Bununla beraber çalışma anında hasta grubumuzda 25 (OH) vitamin D düzeyleri kontrol grubundaki olgulardan anlamlı yüksek bulundu. Kontrol olarak seçilen sağlıklı çocuklarda endojen vitamin D düşüklüğünün %94 gibi oldukça yüksek olduğunun saptanması düşündürücüydü. Hasta grubumuzda 25 (OH) vitamin D düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olmasının hasta ve ailelerinin vitamin D eksikliği konusunda daha bilgili olması ve hastalara dışarıdan verilen vitamin D'ye bağlı olabileceği düşünüldü. Renal transplantasyon sonrasında düzelen graft fonksiyonlarına bağlı olarak 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeylerinin arttığı bilinmektedir (15,23). Bununla beraber çalışmamızda hasta grubundaki olguların %56'sında ve kontrollerin yaklaşık yarısında 1,25 (OH)₂ vitamin D eksikliği de saptandı. Hasta grubundaki düşük düzeyler olguların bir kısmında mevcut olan böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlansa bile, sağlıklı çocuklardaki eksiklik aktif vitamin D sentezi için yeterli substrat olmayışıyla açıklandı.

Çalışmamızda hastalardaki serum kreatinin düzeyleri ile 1,25 (OH)₂ vitamin D arasında beklendiği üzere negatif yönde korelasyon saptandı. Post-RTX dördüncü yıl KMD değerleri ile 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyon, vitamin D düzeylerinin kemik mineralizasyonu üzerinde olumlu etkisi olduğu düşündürdü.

Kemik rezorpsiyonunda OPG ve RANK-L arasındaki kritik denge önem taşır. RANK-L'in reseptörü olan RANK'a bağlanmasıyla osteoklastlar farklılaşması, aktivasyonu ve apoptoz inhibisyonu gerçekleşir, böylece kemikte rezorpsiyon ve kayıp meydana gelir. Bu etkiler osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibitörü olarak da bilinen ve RANK-L'in tuzak reseptörü olan OPG tarafından engellenir. Bu şekilde OPG osteoporozdan koruyucu rol üstlenir (131). Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde OPG düzeylerinin yükseldiği, RTX'dan sonra ise kısmen düştüğü bilinmektedir (18,75). Çalışmamızda hasta grubumuzda OPG düzeylerinin kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Renal transplantasyon sonrasında OPG düzeylerinin normale gelmesi beklenirken, hastalarımızda yüksek değerler saptanması hastaların çoğunda mevcut olan KBH süreci ve buna bağlı kemik kaybını kompanse etmeye yönelik bir mekanizma olarak değerlendirildi. Çalışmamızda RANK-L düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Literatürde de RTX hastalarında RANK-L'i yüksek veya normal bulan çalışmalar mevcuttur (82,83). Kronik böbrek hastalığı sürecinde olan hastalarda da RANK-L düzeyleri çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar vermektedir (65). Çalışmamızın bir kısıtlılığı hastalardaki kemik histolojisinin bilinmemesi ve çalışılan parametrelerin doku düzeylerinin immünohistokimya (IHC) ile belirlenememesidir. Bu nedenle literatür ve çalışmamızdaki RANK-L ile ilgili değişken sonuçların bu kısıtlılıklardan kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda kümülatif CS dozları ile OPG düzeyleri arasında pozitif, KMD z skorları arasında da negatif korelasyon vardı. Normal koşullarda CS'lerin OPG üzerinde baskılayıcı etkileri olduğu bilinmektedir (34). Post-RTX dönemde yıllar geçtikçe kümülatif CS dozlarının

kemik üzerindeki olumsuz etkileri belirginleşmektedir. Bununla beraber post-RTX ileri dönemde uzun süredir gūnaşırı minimal dozda verilen CS'lerin OPG üzerindeki baskılayıcı etkilerinin en aza indiğı ve OPG düzeylerinin kemiğı koruma amaçlı yükseldiğı düşünöldü. Benzer şekilde çalışmamızda OPG ile uzun süre gūnaşırı minimal dozda CS tedavisi verilen ikinci yıldan itibaren KMD z skorları arasında negatif korelasyon saptanması ve regresyon analizi ile hastaların çalışma anındaki KMD z skorları üzerinde tek etkili parametrenin OPG olduğı da belirlenmesi kemiğı koruyucu bir mekanizma olarak değeriendirildi.

Ashley ve arkadaşlarının bir çalışmasında obez kişilerde OPG düzeylerinin zayıf kişilere göre belirgin düşük olduğı ve OPG ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğı gösterilmiştir. Obezite ve OPG arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bu çalışmada hastalarda eşlik eden insölin duyarlılıının derecesi ve adiponektin düzeylerinin etkisi olabileceğı düşünölmektedir (132). Çalışmamızda da benzer şekilde OPG düzeyleri ile VKİ değerieleri arasında da negatif korelasyon saptandı. Bununla beraber literatürde yukardaki verilerin tam tersine obezlerde OPG düşüşü olduğunu gösteren ya da her iki parametre arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (133,134).

Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren FGF-23 düzeylerinin yükselmeye başladığı ve GFR azaldıkça FGF-23 düzeylerin giderek arttığı bilinmektedir (21). Kronik böbrek hastalığı sürecinde yüksek olan bu düzeylerin post-RTX ilk üç ay içinde dramatik olarak azaldığı gösterilmiştir (23). Çalışmamızda hasta grubunda RTX'e rağmen FGF-23 düzeyleri kontrol grubuna göre sınırda yüksek saptandı. Bu bulgu hastalarımızın bir kısmında mevcut olan KBH sürecine bağlandı.

Fibroblast büyüme faktörü-23'ün kemik mineralizasyonu üzerinde direkt olarak veya dolaylı yoldan hipofosfatemi yaparak olumsuz etkiler yaptığı bilinmektedir (25). Hastalarımızda çalışma anındaki FGF-23 düzeyleri ile birinci yıldaki kümölatif CS dozu arasında *negatif*

korelasyon saptandı ve yüksek CS dozlarına bağılı olarak FGF-23'ün baskılanmasının yine kemiğı korumaya yönelik bir mekanizma olabileceğı düşünöldü.

Fibroblast büyüme faktörü-23'ün vitamin D'yi ve PTH salınımını baskıladığı da bilinmektedir (21,51). Bununla beraber çalışmamızda FGF-23 ile 1,25 (OH)₂ vitamin D ve PTH düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Tersine 1,25 (OH)₂ vitamin D ve fosfat alımının da FGF-23'ü regüle ettiğini (kalsitriolün FGF-23 ve Klotho ekspresyonunu stimüle ettiğı) bildiren yayınlar da mevcuttur (84,135). Çalışmamızda ise çalışma anında kalsitriol tedavisi almakta olan hastalarda FGF-23 düzeyleri almayan hastalara göre düşüktü ve arada sınırda fark saptandı. Dolayısıyla vitamin D'nin FGF-23 üzerinde baskılayıcı etkisi olduğı düşünöldü.

Çalışmamızın bir diğerk kısıtlılığı alınan kan parametrelerin doku düzeylerini yansıtmamasına ek olarak, kesitsel tasarlanmış bir çalışma olması nedeniyle bu değerklerin her hastanın farklı post-RTX dönemine ait olmasıydı. Yine de bu kısıtlılıklara rağmen hastalarımızda CS tedavisinin başarılı RTX'e rağmen belirgin büyüme geriline yol açtığı, OPG'nin ise özellikle KMD üzerinde belirleyici olduğı göröldü. Her ne kadar bu konu ile ilgili daha geniş hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulsa da sonuç olarak hastalarımızda KBH tanısından itibaren erken dönemde RTX yapılmasının, post-RTX dönemde ise CS tedavisinin mümkün olduğunca düşük dozlarda tutulmasının büyüme ve kemik metabolizması üzerinde koruyucu olacağı düşünöldü.

SONUÇLAR

Bu araştırma Gazi Üniversitesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2000-Ocak 2011 yılları arasında izlenen 5-21 yaş arası, 18 yaşından önce RTX yapılmış 33 hasta ve aynı yaş aralığındaki 32 sağlıklı kontrol olguda gerçekleştirildi.

1. Hasta grubunun VA ve boy değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$).
2. Hasta grubunda pre-RTX KBH süresi ortalama 51.2 ± 31.6 ay olup, KBH nedenleri incelendiğinde %30'unda ($n=10$) etyolojide VUR ve tekrarlayan İYE olduğu, yine %30 olguda ($n=10$) KBH etyolojisinin bilinmediği görüldü.
3. Hasta grubunda HD ve PD yapılan olgular arasında diyaliz başlama yaş ortalaması açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Bununla beraber PD uygulanma süresi HD süresine göre daha uzundu (32.8 ± 26.8 aya karşın 11.9 ± 16.4 ay) ve arada anlamlı fark saptandı ($p<0.01$).
4. Hastaların %70'inde canlıdan ($n=23$), %30'unda ise kadavradan ($n=10$) RTX gerçekleştirildiği ve canlıdan RTX yapılan olguların %61'inde ($n=14$) vericinin anne, %39'unda ($n=9$) ise baba olduğu görüldü.
5. Hastaların ortalama RTX yapılma yaşı 12.7 ± 2.5 yıl olup, kız ve erkek hastalar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).
6. Hastaların RTX döneminde yaklaşık %40'ında VA'nın, yarısında ise boy değerinin $<3p$ ve bir olgu hariç hepsinde VA ve boy değerinin $<50p$ olduğu görüldü. Bu dönemde hastalarda boy yaşı ortalaması 9.8 ± 1.9 yıl olup, takvim yaşına göre yaklaşık üç yıl gerideydi.
7. Renal transplantasyon döneminde hastaların %11'inde $PTH>1000$ pg/ml ($n=3$) ve %26'sında ($n=7$) $PTH>600$ pg/ml olup, ağır sekonder hiperPTH mevcuttu. Hastaların %33'ünde ($n=9$) ise adinamik kemik hastalığı ile uyumlu düşük PTH düzeyi saptandı. Bu dönemde hastaların %47'si hipokalsemik ($n=14$) ve %73'ü ($n=22$) hiperfosfatemikti.

8. Hastaların post-RTX izlem süresi ortalama 45.9 ± 30.9 ay olup, bu dönemde %18'inin (n=6) sadece CsA, %61'inin (n=20) sadece takrolimus aldığı, %18'inin (n=6) ise her iki tedaviyi dönüşümlü olarak kullandığı görüldü. Sadece CsA alan hastalarda kreatinin düzeyleri sadece takrolimus alan hastalara oranla yüksekti (1.53 ± 0.27 'e karşın 1.15 ± 0.51 , $p < 0.05$).
9. Post-RTX dönemde hastaların %70'inde (n=23) 48.0 ± 32.8 ay süreyle kalsitriol, %73'ünde (n=24) 44.0 ± 28.3 ay süreyle kalsiyum içeren preparat, %33'ünde (n=11) 17.8 ± 12.4 ay süreyle OB ve %24'ünde (n=8) 5.1 ± 5.5 ay süreyle OFS kullanımı mevcuttu.
10. Çalışma anında hastaların dörtte birinin (n=8) sadece kalsiyum tedavisi, diğer dörtte birinin (n=8) ise kalsiyum ile birlikte kalsitriol tedavisi aldığı görüldü.
11. Hastaların post-RTX aldıkları kümülatif CS dozu hesaplandığında nakil sonrası erken dönemde en yüksek bulunan toplam CS dozlarının, post-RTX geçen süre uzadıkça toplam doz artmış gibi görünmekle beraber, yıllar bazında göreceli olarak azaldığı saptandı.
12. Hastalarda pre-RTX dönemde KMD değerleri % 62'sinde osteopeni (n=16) ve %19'unda ise osteoporoz (n=5) ile uyumluydu. Çalışma anında ise hastaların 33'ü (n=11) ise osteopenik ve % 36'sı (n=12) osteoporotikti. Hastaların pre-RTX ve çalışma anı KMD z skorları arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$) ancak her iki dönemde de KMD değerlerinin kontrol grubundan anlamlı düşük olduğu görüldü ($p < 0.001$). Hastalarda post-RTX izlemde en düşük KMD skorlarının altıncı ayda saptandığı, en iyi KMD skorlarına ise dördüncü yılda ulaşıldığı görüldü.
13. Hastaların boy uzama hızlarının post-RTX ilk altı ayda en az olduğu, ikinci yıla dek giderek arttığı, üçüncü yıldan itibaren büyüme zirvesinin kısmen azalmakla beraber yine ilk altı aya göre yüksek kaldığı ve beşinci yıldan sonra ise en az düzeye indiği gözlemlendi.
14. Çalışma anında olguların %68'inde (n=22) graft disfonksiyonu saptanmış olup, %43'ünde (n=14) Evre 2, %19'unda (n=6) Evre 3 ve %6'sında ise (n=2) Evre 4 KBH mevcuttu.

15. Post-RTX dönemde olguların %27'sinde (n=9) en az bir akut rejeksiyon (AR) atağı olduğu, %73'ünde (n=24) ise hiç AR atağı olmadığı görüldü.
16. Hasta ve kontrol grubu arasında PTH ve 1,25 (OH)₂ vitamin D açısından fark saptanmazken (p>0.05), 25(OH) vitamin D'nin hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001). Hastaların %55'inde (n=17) ve kontrol grubunun % 94'ünde (n=30) 25 (OH) vitamin D düşüklüğü (<30 ng/ml) saptanırken, hastaların %56'sında (n=18) ve kontrol grubunun % 48'inde (n=15) 1,25 (OH)₂ vitamin D düşüklüğü (<20 pg/ml) olduğu görüldü.
17. Hastaların serum OPG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0.001). Hasta grubunun RANK-L düzeyi kontrollere göre düşük olmakla beraber her iki grup arasında fark saptanmadı (p>0.05). Hasta grubunda FGF-23 düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti ve arada sınırda istatistiksel fark saptandı (p=0.054).
18. Graft disfonksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri daha düşüktü (18.4 pg/ml'e karşın 33.3 pg/ml ve p<0.01). Graft disfonksiyonu olmayan hastalarda AR atağı yokken, graft disfonksiyonu olan hastaların %41'inde (n=9) AR atağı mevcut olup, her iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05).
19. Akut rejeksiyon atağı geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyi açısından fark vardı (AR atağı olmayanlarda 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyi 25.1 pg/ml iken, olanlarda 11.5 pg/ml idi, p<0.01). Akut rejeksiyon atağı olanlarda kreatinin düzeyinin (2.2 mg/dl'e karşın 1.0 mg/dl ve p<0.001) ve ikinci yıldaki kümülatif CS dozlarının (252.9 mg/kg'a karşın 130.6 mg/kg, p<0.05) da anlamlı yüksek olduğu görüldü.
20. Çalışma döneminde halen kalsitriol almakta olan hastalarda (n=9) kalsitriol almayanlara kıyasla FGF-23 düzeyleri düşüktü (45.8±7.6 pg/ml'e karşın 87.3±16.1 pg/ml) ve arada sınırda fark saptandı (p=0.054). Halen kalsitriol alanlarda birinci yıl KMD z skorunun da anlamlı düşük olduğu görüldü (-2.2±0.3'e karşın -1.3±0.2 ve p<0.05).

21. Tüm hastalarda RTX anında boy SDS'si negatif yönde iken, %50'sinde (n=16) -2.0'ın altında (boy persentili<3p) olduğu görüldü. Çalışma anında ise %12'sinde (n=4) boy SDS'sinin pozitif yönde değiştiği, %24'ünde (n=8) ise halen -2.0'ın altında olduğu görüldü. Hastalarda pre-RTX ortalama boy SDS değeri post-RTX döneme göre anlamlı ölçüde daha negatif bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunda boy SDS değeri -2.0'ın altında olgu bulunmazken, hastaların pre ve post-RTX çalışma dönemindeki boy SDS değerinin kontrollere göre anlamlı düşük olduğu görüldü (her ikisi için de $p<0.001$).
22. Renal transplantasyon anında hastalarda (n=32) VKİ persentili <5p ve >95p olan olgu bulunmazken, çalışma anında ise %3'ünde (n=1) VKİ persentilinin <5p ve %6'sında (n=2) ise >95p olduğu görüldü. Hasta grubunda pre-RTX ortalama VKİ değeri post-RTX döneme ve kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (her ikisi için de $p<0.001$), çalışma döneminde hasta ve kontrol grupları arasında VKİ açısından fark yoktu ($p>0.05$).
23. OPG ile üçüncü yıl ve sonrasındaki kümülatif CS dozları arasında *pozitif* ($r=0.568$, $p<0.05$) ve çalışma anındaki ve ikinci ile üçüncü yıldaki KMD z skorları arasında *negatif* (sırasıyla $r_1=-0.439$, $p<0.05$ ve $r_2=-0.415$, $p<0.05$ ve $r_3=-0.584$, $p<0.05$) ve yine post RTX VKİ arasında *negatif* korelasyon saptandı ($r=-0.347$, $p<0.05$).
24. RANK-L ile ilişkili herhangi bir parametre saptanmazken, FGF-23 ile birinci yıldaki kümülatif CS dozu arasında *negatif* korelasyon saptandı ($r=-0.457$, $p<0.05$).
25. 1,25 (OH)₂ vitamin D ile çalışma anındaki kreatinin değerleri arasında *negatif* ($r=-0.518$, $p<0.01$) ve dördüncü yıldaki KMD arasında *pozitif* korelasyon vardı ($r=0.592$, $p<0.05$).
26. Çalışma dönemindeki KMD değeri ile RTX anındaki PTH ($r=-0.382$, $p<0.05$), ikinci ve üçüncü yıldaki kümülatif CS dozları (sırasıyla $r=-0.433$, $p<0.05$ ve $r=-0.563$, $p<0.05$) arasında *negatif* korelasyon saptandı. Çalışma döneminde regresyon analizi ile KMD değeri üzerinde tek etkili parametrenin OPG olduğu görüldü (beta değeri: -0.78, $p<0.001$, CI: -0.004- -0.013).

27. Post-RTX ikinci yıldıki kümülatif CS dozları ile ikinci yıl KMD z skorları arasında *negatif* ($r=-0.428$, $p<0.05$), üçüncü yıl ve sonrasındaki kümülatif CS dozları ile de üçüncü yıl KMD değerleri arasında *negatif* korelasyon saptandı ($r=-0.534$, $p<0.05$).

28. Birinci yıldıki boy uzama hızı ile altıncı ay ve birinci yıl kümülatif CS dozları arasında *pozitif* korelasyon saptandı (altıncı ay için $r=0.396$, $p<0.05$, birinci yıl için $p=0.402$, $p<0.05$).

29. Post-RTX boy SDS değerleri ile post-RTX tüm dönemlerdeki kümülatif CS tedavisi arasında *güçlü negatif* korelasyon vardı (sırasıyla birinci ay için $r=-0.552$, üçüncü ay için $r=-0.540$, altıncı ay için $r=-0.529$, birinci yıl için $r=-0.519$, ikinci yıl için $r=-0.552$, üçüncü yıl için $r=-0.612$, tüm dönemler için $p<0.01$).

ÖZET

Bu çalışma RTX yapılan çocuklarda büyüme ve kemik metabolizması üzerine etkisi olan faktörlerin ve kemik belirteçlerinin değerlendirilmesi amacıyla 5-21 yaş arasındaki 33 hasta ve 32 kontrol olguda gerçekleştirildi.

Hastalarda pre-RTX dönemde en sık KBH nedeni VUR ve beraberinde İYE (%30) idi. Pre-RTX KBH süresi 51.2 ± 31.6 ay iken, RTX yapılma yaşı 12.7 ± 2.5 yıl olarak bulundu. Hastaların RTX döneminde yaklaşık %40'ında VA'nın, yarısında ise boy uzunluğunun -2SD altında (<3p) olduğu görüldü.

Post-RTX izlem süresi ortalama 45.9 ± 30.9 ay olup, bu dönemde hastaların %18'inin (n=6) sadece CsA, %61'inin (n=20) sadece takrolimus aldığı belirlendi. Bu dönemde kümülatif CS dozlarının post-RTX geçen süre uzadıkça, giderek azaltılarak düşük doz gün aşırı uygulamaya geçilmesi nedeniyle göreceli olarak azaldığı saptandı. Hastaların pre-RTX ve çalışma anı KMD z skorları arasında fark saptanmazken ($p > 0.05$), her iki dönemde de KMD değerleri kontrol grubundan anlamlı düşüktü ($p < 0.001$). Hastalarda post-RTX izlemde en düşük KMD skorlarının altıncı ayda saptandığı, en iyi KMD skorlarına ise dördüncü yılda ulaşıldığı görüldü. Bununla beraber, hastalarımızda pre-RTX ve post-RTX dönemde hiçbir olguda kırık saptanmadı.

Hastaların boy uzama hızlarının post-RTX ilk altı ayda en az olduğu, ikinci yıla dek giderek arttığı ve beşinci yıldan sonra ise en az düzeye indiği gözlemlendi. Post-RTX dönemde olguların %27'sinde (n=9) en az bir akut rejeksiyon (AR) atağı olduğu ve çalışma anına gelindiğinde olguların %68'inde (n=22) graft disfonksiyonu olduğu görüldü.

Çalışma anında hasta ve kontrol grubu arasında PTH ve $1,25 (OH)_2$ vitamin D açısından fark saptanmazken ($p > 0.05$), $25 (OH)$ vitamin D'nin hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$) ve bunun hastalara verilen vitamin D desteğiyle ilişkili olduğu düşünüldü. Hastaların serum OPG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0.001$) ve bu

durumun çoğu hastada mevcut olan KBH sürecinin kemik üzerindeki olumsuz etkilerini kompanse etmeye yönelik olduğu düşünöldü. Hasta grubunun RANK-L düzeyi kontrollere göre düşük olmakla beraber her iki grup arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda FGF-23 düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti ve arada sınırda istatistiksel fark saptandı ($p=0.054$).

Çalışma anına gelindiğinde olguların %12'sinde ($n=4$) boy SDS'sinin pozitif yönde değiştiğı, %24'ünde ($n=8$) ise halen -2.0'ın altında olduğu ve kontrollere göre hala anlamlı düşük olduğu göröldü ($p<0.001$). Hasta grubunda pre-RTX ortalama VKİ değeri post-RTX döneme ve kontrol grubuna göre anlamlı düşükken (her ikisi için de $p<0.001$), çalışma döneminde hasta ve kontrol grupları arasında VKİ açısından fark bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda OPG ile kümülatif CS dozları arasında pozitif ve KMD z skorları arasında negatif korelasyon saptandı. Post-RTX ikinci yıldan itibaren kümülatif CS dozları ile ikinci yıl ve sonrasındaki KMD değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Post-RTX boy SDS değerleri ile post-RTX tüm dönemlerdeki kümülatif CS tedavisi arasında *güçlü negatif* korelasyon vardı. Dolayısıyla CS tedavisinin başarılı RTX'e rağmen belirgin büyüme geriline yol açtığı, OPG'nin ise özellikle KMD üzerinde belirleyici olduğu göröldü.

Sonuç olarak bu konu ile ilgili daha geniş hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulsa da, hastalarımızda KBH tanısından itibaren erken dönemde RTX yapılmasının, post-RTX dönemde ise CS tedavisinin mümkün olduğunca düşük dozlarda tutulmasının büyüme ve kemik metabolizması üzerinde koruyucu olacağı düşünöldü.

KAYNAKLAR

1. Uziel Y, Zifman E, Hashkes PJ. Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review. *Pediatr Rheumatol*. 2009; 7:1-8.
2. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med*. 1991; 325:544-50.
3. Malluche HH Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6:32-40.
4. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2008; 8:2647-51.
5. Charco R. Metabolic bone disease after transplantation. XVIII. International Congress of the Transplantation Society, Roma, 2000.
6. Sadideen H, Covic A, Goldsmith D. Mineral and bone disorder after renal transplantation: a review. *Int Urol Nephrol*. 2008; 40:171-84.
7. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36:937-63.
8. Saland JM. Osseous complications of pediatric transplantation. *Pediatr Transplant*. 2004; 8: 400-15.
9. el-Husseini AA, el-Agroudy AE, Wafa EW, Mohsen T, Sobh MA, Ghoneim MA. Bone mineral density in live related kidney transplant children and adolescents. *Int Urol Nephrol*. 2004; 36:95-100.
10. Chesney RW, Rose PG, Mazess RB. Persistence of diminished bone mineral content following renal transplantation in childhood. *Pediatrics*. 1984; 73:459-66.
11. Valta H, Makitie O, Ronnholm K, Jalanko H. Bone health in children and adolescents after renal transplantation. *J Bone Miner Res*. 2009; 24:1699-708.

- 12.** Ellis EN, Floyd-Gimon DM, Berry PL, Wells TG, Seibert J, Belsha C. Risk factors for bone mineral density loss in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2000; 4:146-50.
- 13.** Derakhshan A, Behbahan AG, Lotfi M, Omrani GH, Fallahzadeh MH, Basiratnia M, et al. Bone mineral disorders in pediatric and adolescent renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2011; 15:367-75.
- 14.** Weber LT, Mehls O. Limitations of dual x-ray absorptiometry in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:3-5.
- 15.** Wesseling-Perry K, Bacchetta J. CKD-MBD after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:2143-51.
- 16.** Trouvin AP, Goeb V. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging.* 2010; 19:345-54.
- 17.** Siomou E, Challa A, Printza N, Giapros V, Petropoulou F, Mitsioni A, et al. Serum osteoprotegerin, RANKL and fibroblast growth factor-23 in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:1105-14.
- 18.** Sato T, Tominaga Y, Iwasaki Y, Kazama JJ, Shigematsu T, Inagaki H, et al. Osteoprotegerin levels before and after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(4 Suppl 1):175-7.
- 19.** Bargnoux AS, Dupuy AM, Garrigue V, Deleuze S, Cristol J.P, Mourad G. Renal transplantation decreases osteoprotegerin levels. *Transplant Proc.* 2006; 38:2317-18.
- 20.** Fahrleitner A, Prenner G, Leb G, Tscheliessnigg KH, Piswanger-Sölkner C, Obermayer-Pietsch B, et al. Serum osteoprotegerin is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. *Bone.* 2003; 32:96-106.

- 21.** Stubbs JR, Egwuonwu S. Is fibroblast growth factor 23 a harbinger of mortality in CKD? *Pediatr Nephrol.* 2011 Mar 10. (epub ahead of print)
- 22.** Economidou D, Dovas S, Papagianni A, Pateinakis P, Memmos D. FGF-23 Levels before and after Renal Transplantation. *J Transplant.* 2009; 2009:1-5.
- 23.** Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Tertiary 'hyperphosphatoninism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007; 7:1193-200.
- 24.** Kanaan N, Claes K, Devogelaer JP, Vanderschueren D, Depresseux G, Goffin E, et al. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:1887-92.
- 25.** Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, Minamizaki T, Kozai K, Tanne K, et al. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res.* 2008; 23:939-48.
- 26.** Derakhshan N, Derakhshan A, Fallahzadeh MH, Basiratnia M, Fallahzadeh MK, Derakhshan D, et al. Evaluation of growth and body mass index in children following kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011; 22:428-32.
- 27.** Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:1297-1306.
- 28.** Nissel R, Brazda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int.* 2004; 66:792-800.
- 29.** Bailey DA, Faulkner RA, McKay HA. Growth, physical activity, and bone mineral acquisition. *Exerc Sport Sci Rev.* 1996; 24:233-66.
- 30.** Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3951-63.

- 31.** Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consens Statement 2000, 17:1-45.
- 32.** Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008; 11:43-58.
- 33.** Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elgueabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int.* 2003; 63:1915-23.
- 34.** Faienza MF, Brunetti G, Colucci S, Piacente L, Ciccarelli M, Giordani L, et al. Osteoclastogenesis in children with 21-hydroxylase deficiency on long-term glucocorticoid therapy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/osteoprotegerin imbalance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2269-76.
- 35.** Feber J, Cochat P, Braillon P. Bone mineral density in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:654–57.
- 36.** O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation.* 2002; 74:362-6.
- 37.** Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2004; 15:160-7.
- 38.** Hamdy NAT. Calcium and bone metabolism pre- and post-kidney transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007; 36:923-935.
- 39.** Singha UK, Jiang Y, Yu S, Luo M, Lu Y, Zhang J, et al. Rapamycin inhibits osteoblast proliferation and differentiation in MC3T3-E1 cells and primary mouse bone marrow stromal cells. *J Cell Biochem.* 2008; 103:434-46.

- 40.** Alvarez-García O, García-López E, Loredó V, Gil-Peña H, Rodríguez-Suárez J, Ordóñez FA, et al. Rapamycin induces growth retardation by disrupting angiogenesis in the growth plate. *Kidney Int.* 2010; 78:561-8.
- 41.** Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, Cortesi R, Zumstein-Mecker S, Kossida S, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone.* 2004; 35:1144-56.
- 42.** Guzzo I, Di Zazzo G, Laurenzi C, Ravà L, Giannone G, Picca S, et al. Parathyroid hormone levels in long-term renal transplant children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:2051-7.
- 43.** Sanchez CP. Mineral metabolism and bone abnormalities in children with chronic renal failure. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008; 9:131-7.
- 44.** Drüeke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 (Suppl 5):32-3.
- 45.** Bubenicek P, Sotornik I, Vitko S, Teplan V. Early bone mineral density loss after renal transplantation and pre-transplant PTH: a prospective study. *Kidney Blood Press Res.* 2008; 31:196-202.
- 46.** Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:1829-36.
- 47.** Falkiewicz K, Nahaczewska W, Boratynska M, Owczarek H, Klinger M, Kaminska D, et al. Tacrolimus decreases tubular phosphate wasting in renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2003; 35:2213-5.
- 48.** June CH, Thompson CB, Kennedy MS, Nims J, Thomas ED. Profound hypomagnesemia and renal magnesium wasting associated with the use of cyclosporine for marrow transplantation. *Transplantation.* 1985; 39:620-4.

- 49.** Shroff R, Knott C, Gullett A, Wells D, Marks SD, Rees L. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:2227-33.
- 50.** KDIGO Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76:1-130.
- 51.** Wesseling-Perry K, Tsai EW, Ettenger RB, Jüppner H, Salusky IB. Mineral abnormalities and long-term graft function in pediatric renal transplant recipients: a role for FGF-23? *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:3779-84.
- 52.** Sanchez CP, Salusky IB, Kuizon BD, Ramirez JA, Gales B, Ettenger RB, et al. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. *Kidney Int.* 1998; 53:1358-64.
- 53.** Söylemezoglu O, Derici U, Arinsoy T, Hasanoğlu A, Özkaya O, et al. Changes in bone mineral density, insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in kidney transplant recipients. *Nephron.* 2002; 91:468-73.
- 54.** Ahmadpoor P, Reisi S, Makhdoomi K, Ghafari A, Sepehrvand N, Rahimi E. Osteoporosis and related risk factors in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009; 41:2820-2.
- 55.** Kunzendorf U, Krämer BK, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, et al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:450-8.
- 56.** Bishop N, Braillon P, Burnham J, Cimaz R, Davies J, Fewtrell M, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008; 11:29-42.
- 57.** Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:718-22.

- 58.** el-Husseini AA, El-Agroudy AE, Sobh MA, Ghoneim MA. Bone loss in pediatric renal transplant recipients. *Nefrologia*. 2003; 23 (Suppl 2):131-34.
- 59.** Feber J, Cochat P, Braillon P, Castelo F, Martin X, Glastre C, et al. Bone mineral density after renal transplantation in children. *J Pediatr*. 1994; 125:870-5.
- 60.** Reusz GS, Szabo AJ, Peter F, Kenesei E, Sallay P, Latta K, et al. Bone metabolism and mineral density following renal transplantation. *Arch Dis Child*. 2000; 83:146-51.
- 61.** Leonard MB. Assessment of bone mass following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20:360-7.
- 62.** Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:37-47.
- 63.** Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2005; 5: 638-49.
- 64.** Chesney RW. Bone mineral density in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease: how to interpret the scans. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17 (Suppl 4):1327-32.
- 65.** Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:4514-21.
- 66.** Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361:818-20.
- 67.** Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:6323-31.

68. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008; 29:155-92.
69. Aytekin A. Nefrotik sendromlu hastalarda steroid ilişkili osteoporoz gelişimi ve serum osteoprotegerin/RANK-ligand düzeyi ile ilişkisi (Pediatri uzmanlık tezi), Ankara 2006.
70. Özkaya O, Buyan N, Bideci A, Gönen S, Ortaç E, Fidan K, et al. Osteoprotegerin and RANKL serum levels and their relationship with serum ghrelin in children with chronic renal failure and on dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2007; 105:153-8.
71. Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD, et al. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:235-44.
72. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 2001; 142:5050-5.
73. Klejna K, Naumnik B, Gasowska K, Myśliwiec M. OPG/RANK/RANKL signaling system and its significance in nephrology. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009; 47:199-206.
74. Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004; 4:268-75.
75. Kazama JJ, Shigematsu T, Yano K, Tsuda E, Miura M, Iwasaki Y, et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:525-32.
76. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Domenig C, et al. Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:580-6.
77. Coen G, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Fischer MS, Jankovic L, et al. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:233-8.
78. Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr Opin Lipidol.* 2001; 12:555-60.

- 79.** Hjeltnes J, Ueland T, Flyvbjerg A, Bollerslev J, Leivestad T, Jenssen T, et al. Early posttransplant serum osteoprotegerin levels predict long-term (8-year) patient survival and cardiovascular death in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:1746-54.
- 80.** Hofbauer L, Shui C, Riggs B, Dunstan CR, Spelsberg TC, O'Brien T, et al. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF- κ B Ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 280:334-9.
- 81.** Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): Possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16:479-82.
- 82.** Kananen K, Volin L, Laitinen K, Ruutu T, Välimäki MJ. Serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) concentrations in allogeneic stem cell transplant-recipients: a role in bone loss? *Osteoporos Int.* 2006; 17:724-30.
- 83.** Malyszko J, Malyszko JS, Wolczynski S, Mysliwiec M. Osteoprotegerin and its correlations with new markers of bone formation and bone resorption in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003; 35:2227-9.
- 84.** López I, Rodríguez-Ortiz ME, Almadén Y, Guerrero F, de Oca AM, Pineda C, et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int.* 2011; 80:475-82.
- 85.** Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5:611-9.
- 86.** Bakkaloglu SA, Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) in children. In: Olgaard K, Salusky IB, Silver J. The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, (2nd ed), New York: Oxford University Press, 2010: 485-507.

- 87.** Wesseling-Perry K. FGF-23 in bone biology. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:603-8.
- 88.** Srivaths PR, Goldstein SL, Silverstein DM, Krishnamurthy R, Brewer ED. Elevated FGF 23 and phosphorus are associated with coronary calcification in hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:945-51.
- 89.** Van deVoorde RG, Warady BA. Management of chronic kidney disease. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshigawa N. *Pediatric Nephrology*, (6th ed), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009:1661-92.
- 90.** Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2600-8.
- 91.** Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, Whooley MA. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:993-7.
- 92.** Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone.* 2007; 40:1565-73.
- 93.** Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phex-deficient mice. *Matrix Biol.* 2004; 23:421-32.
- 94.** Pande S, Ritter CS, Rothstein M, Wiesen K, Vassiliadis J, Kumar R, et al. FGF-23 and sFRP-4 in chronic kidney disease and post-renal transplantation. *Nephron Physiol.* 2006; 104:23-32.
- 95.** Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:903-9.

- 96.** Powell DR. Effects of renal failure on the growth hormone-insulin like growth factor axis. *J Pediatr.* 1997; 131:13-16.
- 97.** Franke D, Zivicnjak M, Ehrich JH. Growth hormone treatment of renal growth failure during infancy and early childhood. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:1093-6.
- 98.** NAPRTCS 2010 Annual Report. Available at https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf.
- 99.** Cochat P, Harambat J. Maximizing growth in children after renal transplantation. *Transplantation.* 2009; 88:1321-2.
- 100.** Harmon WE, Jabs K. Factors affecting growth after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 2(12 Suppl):295-303.
- 101.** Tejani A, Fine R, Alexander S, Harmon W, Stablein D. Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Pediatr.* 1993; 122:397-402.
- 102.** Fine RN, Ho M, Tejani A. The contribution of renal transplantation to final adult height: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol.* 2001; 16:951-56.
- 103.** Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 1: CD005632.
- 104.** Jabs K, Sullivan EK, Avner ED, Harmon WE. Alternate-day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or long-term graft function. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation.* 1996; 61:31-6.
- 105.** Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-

avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation*. 2003; 76:1331-9.

106. Rangel GA, Ariceta G. Growth failure associated with sirolimus: case report. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:2047-50.

107. González D, García CD, Azócar M, Waller S, Alonso A, Ariceta G, et al. Growth of kidney-transplanted pediatric patients treated with sirolimus. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:961-6.

108. Pape L, Ehrich JH, Zivicnjak M, Offner G. Growth in children after kidney transplantation with living related donor graft or cadaveric graft. *Lancet*. 2005; 366:151-3.

109. Englund MS, Tydén G, Wikstad I, Berg UB. Growth impairment at renal transplantation-a determinant of growth and final height. *Pediatr Transplant*. 2003; 7:192-9.

110. Dharnidharka VR, Araya CE. Complications of renal transplantation. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshigawa N. *Pediatric Nephrology*, (6th ed), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009: 1919-39.

111. Rees L, Greene SA, Adlard P, Jones J, Haycock GB, Rigden SP, et al. Growth and endocrine function after renal transplantation. *Arch Dis Child*. 1988; 63:1326-32.

112. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987; 34:571-90.

113. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:1-266.

114. Sprague SM, Olgaard K. Bone disease in renal transplant recipients. In: Olgaard K, Salusky IB, Silver J. *The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease*, (2nd ed), New York: Oxford University Press, 2010: 509-526.

115. Bakkaloğlu SA, Ekim M, Sever L, Noyan A, Aksu N, Akman S, et al. Chronic peritoneal dialysis in Turkish children: a multicenter study. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20:644-51.

- 116.** Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Çalışkan S, Peru H, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:797-806.
- 117.** Verrina E. Peritoneal Dialysis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshigawa N. *Pediatric Nephrology*, (6th ed), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009: 1785-1816.
- 118.** Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Jager K, Seyahi N, Erek E; Turkish Registry of Nephrology, Dialysis, and Transplantation. Trends in renal replacement therapy in Turkey, 1996-2008. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57:456-65.
- 119.** Yılmaz TU. Importance of education in organ donation. *Exp Clin Transplant.* 2011; 9:370-5.
- 120.** Bozkaya G, Nart A, Uslu A, Onman T, Aykas A, Doğan M, et al. Impact of calcineurin inhibitors on bone metabolism in primary kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2008; 40:151-5.
- 121.** Park KM, Hay JE, Lee SG, Lee YJ, Wiesner RH, Porayko MK, et al. Bone loss after orthotopic liver transplantation: FK 506 versus cyclosporine. *Transplant Proc.* 1996; 28:1738-40.
- 122.** Gil S, Vaiani E, Guercio G, Ciaccio M, Turconi A, Delgado N, et al. Effectiveness of rhGH treatment on final height of renal-transplant recipients in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2012 Jan 26 (epub ahead of print).
- 123.** Fischbach M, Fothergill H, Seuge L, Zaloszyk A. Dialysis strategies to improve growth in children with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2011; 21:43-6.
- 124.** Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics.* 1998; 102:507-11.
- 125.** Tanner JM. *Growth at adolescence*, 2nd ed. Oxford, England, Blackwell Scientific Publications, 1962.
- 126.** Needlman RD. Growth and development. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook* (16th ed), W.B. Saunders Company, 2000:23-61.

- 127.** Vester U, Schaefer A, Kranz B, Wingen AM, Nadalin S, Paul A, et al. Development of growth and body mass index after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2005; 9:445-9.
- 128.** Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet*. 2011; 378:1428-37.
- 129.** Singhellakis PN, Malandrinou FCh, Psarrou CJ, Danelli AM, Tsalavoutas SD, Constandellou ES. Vitamin D deficiency in white, apparently healthy, free-living adults in a temperate region. *Hormones (Athens)*. 2011; 10:131-43.
- 130.** Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Plasma 1,25(OH)₂D levels decrease in postmenopausal women with hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158:571-6.
- 131.** Wasilewska A, Rybi-Szuminska A, Zoch-Zwierz W. Serum RANKL, osteoprotegerin (OPG), and RANKL/OPG ratio in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:2067-75.
- 132.** Ashley DT, O'Sullivan EP, Davenport C, Devlin N, Crowley RK, McCaffrey N, et al. Similar to adiponectin, serum levels of osteoprotegerin are associated with obesity in healthy subjects. *Metabolism*. 2011; 60:994-1000.
- 133.** Uğur-Altun B, Altun A, Gerenli M, Tuğrul A. The relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and serum osteoprotegerin levels in obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 68:217-22.
- 134.** Gannagé-Yared MH, Yaghi C, Habre B, Khalife S, Noun R, Germanos-Haddad M, et al. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158:353-9.
- 135.** Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:1717-2

Ek-1. Hasta grubunun antropometrik ölçümleri, boy SDS ve VKİ değerleri

Olgu no	Pre-RTX VA	Post- RTX VA	Pre-RTX boy	Post-RTX boy	Pre-RTX boy SDS	Post-RTX boy SDS	Pre-RTX VKİ	Post-RTX VKİ
1	27.5	63	122	162	-2,13	-1,82	18.47	24
2	37	48	157	157	-0,33	-0,50	15.01	19.47
3	47	51	154	154	-1,01	-1,01	19.81	21.5
4	30	40	133	140	-4,38	-3,37	16.95	20.4
5	30	43	124	165	-3,09	-1,34	19.51	15.79
6	36	42	145	147	-2,36	-2,19	17.1	19.4
7	24	48.5	120	161	-3,34	-1,98	16.6	18.7
8	35	53	134	156	-1,25	-0,67	19.4	21.7
9	40	60	153	155	-1,18	-0,84	17	24.9
10	39	35	140	160	-5,31	-2,14	19.8	13.6
11	28	45	131	153	-4,21	-1,18	16.3	19.2
12	42	89	147	172	-1,40	-0,23	19.4	30
13	59	59	167	167	-2,81	-1,03	18.3	21.1
14	28	52	129	168	-3,04	-0,84	16.82	18.42
15	45.5	57	157	163	-0,39	0,50	18.45	21.45
16	-	53	-	172	-	-0,23	-	17.91
17	32	50	142	160	-2,82	-2,14	15.86	19.53
18	37	70	144	167	-3,57	-1,03	17.8	25.09
19	24	60	123	167	-2,86	-1,03	15.86	21.51
20	25.5	33	130	146	-2,47	-3,30	15.08	15.48
21	40	60	156	162	-1,54	-1,82	16.43	22.86
22	21	25	111	112.5	-4,04	-3,37	17.04	19.92
23	33.5	43	143	158	-1,59	-1,68	16.38	17.22
24	28	37	130	143	-2,14	-1,59	16.56	18.09
25	27	30	136	142	-0,17	0,17	14.59	14.87
26	26.5	40	140	148	-1,98	-1,82	13.52	18.26
27	28	38.5	141	145	-1,82	-1,60	14.08	18.31
28	17.6	20	103	111	-4,04	-3,54	16.58	16.23
29	17	20.5	106	117	-4,22	-3,03	15.12	14.97
30	57.7	57	162	166	0,00	0,12	21.98	20.68
31	41	81	142	167	-1,48	-1,03	20.33	29.04
32	45	60	159	161	0,50	0,23	17.79	23.14
33	25	30	127	133	-1,34	-1,66	15.5	16.95

Ek-2. Kontrol grubunun antropometrik ölçümleri, boy SDS ve VKİ değerleri

Olgu no	VA	Boy	Boy SDS	VKİ
1	46	146	-1,22	21.58
2	62	163	0,50	23.33
3	28	129	-0,50	16.82
4	50	165	1,09	18.36
5	73	170	-0,55	25.25
6	54.5	153	2,20	23.28
7	65	174	0,07	21.46
8	45	159	0,00	17.79
9	51	168	1,34	18.06
10	61	157	-0,50	24.74
11	40	158	-0,16	16.02
12	58	176	0,49	18.72
13	57	163	0,50	21.45
14	63	175	0,23	20.57
15	55	168	1,34	19.48
16	68	173	0,33	22.72
17	59	171	-0,39	20.17
18	45	155	-1,67	18.73
19	48	157	0,16	19.47
20	29	134	-1,50	16.15
21	83	177	0,55	26.49
22	70	172	-0,23	23.66
23	59	167	1,18	21.15
24	56	168	0,87	19.84
25	86	174	0,07	28.4
26	80	160	0,00	31.25
27	62	170	1,68	21.4
28	60	175	0,23	19.59
29	27	131	-0,92	15.73
30	49	150	-1,68	21.77
31	56	161	-1,98	21.6
32	65	167	-1,03	23.3

Ek-3. Hasta grubunun biyokimyasal değerleri (RTX öncesi ve sonrası)

Olgu no	Pre-RTX kreat	Pre-RTX Ca	Pre-RTX P	Post-RTX kreat	BUN	ALP	Na	K	Cl
1	5	8.5	4.4	1.42	25	143	139	4.5	105
2	8.09	10.7	5.1	0.87	16	93	132	4.6	105
3	9.18	8.8	6	0.69	8	193	137	4.5	105
4	9.9	9.2	5.5	1.35	22	136	143	3.8	109
5	8.1	9.4	6.5	1.45	24	192	139	3.5	102
6	8.3	9.6	6.4	3.75	51	82	140	3.9	109
7	8.3	9.8	5.8	1.01	12	150	139	3.5	105
8	8.4	10.5	6.1	1.1	17	51	139	3.4	110
9	4.6	-	-	1.06	19	89	140	4.8	108
10	9.1	9.9	5.3	1.22	47	73	135	5.1	105
11	-	-	-	1.35	22	74	140	4.5	111
12	8.6	9.5	5.7	1.76	20	180	138	5.1	107
13	6.4	9.5	4.4	1.01	13	98	141	3.4	104
14	5.4	9.3	5.5	1.37	13	193	140	3.7	103
15	11.7	8.2	3.7	0.92	11	76	137	3.4	106
16	-	-	-	1.5	15	364	143	2.8	116
17	5	10.4	4.8	1.58	14	159	140	3	105
18	10.5	6.3	7.8	1.1	17	128	136	4.6	103
19	6.8	8.4	7.9	1.78	24	95	138	5.3	106
20	4.1	8.7	3.2	0.7	17	270	137	3.6	107
21	8.47	10.2	6.2	0.65	10	274	148	3.8	111
22	5.77	9.9	5.5	0.6	12	188	141	4.8	110
23	7.8	10.4	6.6	2.47	27	72	134	4.2	107
24	5.3	9.9	4.2	0.94	20	291	135	5.1	106
25	3.77	8.4	4	0.78	9	344	139	3.6	106
26	6.8	8.7	5.6	3.7	39	928	138	3.8	107
27	6.52	8.5	5.6	0.86	9	434	141	4.9	108
28	7.1	8.1	6	0.61	16	291	137	4.5	108
29	5.1	8	4	0.54	11	-	139	4.5	108
30	5.08	8.7	6.5	1.54	14	-	136	5.1	104
31	6.4	9.4	5.4	1.5	19	89	139	3.1	107
32	7.7	8.5	4.3	1.09	10	165	140	4.2	109
33	6.7	8.4	5.8	2.15	44	-	-	-	-

Ek-4. Kontrol grubunun biyokimyasal değerleri

Olgu no	Kreat	BUN	Ca	P	ALP	Na	K	Cl
1	0.75	12	10.8	4.3	126	142	4.1	105
2	0.7	11.1	8.71	3.63	-	135	3.9	100
3	0.53	7.4	9.5	4.72	-	136	4.3	106
4	0.56	11.2	10.5	-	-	140	3.7	107
5	0.81	9.4	10.44	3.95	104	136	3.8	101
6	0.51	9.2	9.45	4.51	244	136	4.4	105
7	0.75	12.2	9.42	2.61	-	137	3.9	102
8	0.66	10.2	9.44	3.07	-	136	4.3	105
9	0.63	6.5	9.8	2.66	-	134	4.4	106
10	0.65	7.7	9.92	3.43	-	136	4.1	-
11	0.67	15.8	9.49	3.88	-	137	4.7	109
12	0.82	12.1	9.47	3.87	-	136	4.3	-
13	0.68	9.3	10.1	5.19	40	140	4.7	-
14	0.73	10.9	9.58	3.37	-	137	4.2	106
15	0.66	9.2	9.94	3.99	-	138	4.1	105
16	0.68	15.3	10.2	5.01	-	137	5.4	102
17	0.78	10.9	10.7	3.1	-	139	5.1	104
18	0.62	8.4	9.63	5.17	394	138	4.6	-
19	0.6	8.9	8.54	4.35	-	137	4.2	107
20	0.65	9.9	9.76	4.57	-	135	4.2	102
21	1.1	12.2	10.1	5.2	-	137	4.4	100
22	0.93	13.3	9.76	3.12	-	137	3.9	101
23	0.69	9.8	9.37	3.07	-	140	4.1	108
24	0.91	13.2	10.25	3	81	137	4.2	105
25	0.97	10.3	10.38	3.92	55	138	3.92	105
26	0.78	10.9	10.1	4.19	91	140	4.19	103
27	0.58	7.1	8.89	2.86	67	137	4	107
28	0.7	10.2	10.2	2.73	77	140	4.5	103
29	0.58	13.7	9.95	4.38	-	136	4.4	103
30	0.6	15.3	10.1	3.38	-	137	4.2	105
31	0.56	10.5	8.96	4.68	98	135	4.3	105
32	0.77	13.3	9.26	3.81	-	136	4.6	107

Ek-5. Hasta grubunun diğer kemik belirteçleri

Olgu no	Pre-RTX PTH	Post-RTX-PTH	OPG	RANK-L	FGF-23	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D
1	53.7	2.58	412.39	152.23	66.93	21.94	2.7
2	120	29.95	368.74	353.53	43.36	39.91	17.67
3	943	44.16	419.52	287.16	89.79	16.29	22.75
4	685	65.21	418.63	161.71	40.5	20.78	17.44
5	642	1	424.42	149.56	41.21	8.46	11.77
6	73.4	123.63	511.73	161.71	39.79	29.96	7
7	73.7	17.84	371.85	221.55	40.5	47.38	43.98
8	77.8	1.53	326.42	508.49	81.93	47.68	18.4
9	-	12.05	354.04	253.34	94.79	18.96	2.33
10	248.9	18.89	775	302.98	76.21	1.67	1.6
11	-	33.11	513.96	270.58	29.07	38.49	31.39
12	662	23.63	440.46	291.38	30.5	40.16	1.62
13	86	2	401.7	77.43	39.79	24.01	24.16
14	603.9	10.47	406.6	362.2	94.07	60.15	16.36
15	-	45.74	508.17	149.12	44.79	24.09	23.91
16	-	23.63	423.97	95.38	111.93	59.21	59.64
17	-	104.68	420.86	78.75	34.79	36.64	13.89
18	854	2	251.13	340.38	47.64	24.57	16.37
19	594	28.37	338	101.6	46.21	45.32	32.48
20	42.1	15.74	509.06	681.54	42.64	37.23	31.5
21	1527.3	142.58	415.51	91.09	61.93	14.34	79.25
22	335	24.16	372.75	185.37	54.07	17.89	9.96
23	17.9	99.95	471.64	93.22	61.21	39.49	7.87
24	497	2.58	474.76	100.12	305.5	20.77	46.16
25	409.2	41	415.06	237.19	149.79	20.4	62.05
26	151	161.53	407.94	348.9	54.79	27	8.32
27	2871.1	85.21	362.05	339.72	162.64	20.96	45.71
28	905	13.63	307.71	209.5	29.07	41.9	24.44
29	2031	2	443.57	154.91	76.93	29.07	24.78
30	247.6	42.58	355.82	126.17	37.64	44.33	11.63
31	-	28.37	411.06	235	40.5	2.19	18.18
32	404	7.84	437.78	148.24	47.64	20.98	19.29
33	515	137.84	383.44	109.14	67.64	41.75	15.3

Ek-6. Kontrol grubunun diğer kemik belirtileri

Olgu no	PTH	OPG	RANK-L	FGF-23	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D
1	9.42	272.52	179.08	58.36	18.85	16.75
2	16.26	223.07	96.46	34.79	28.09	1.6
3	26.26	238.66	146.92	34.79	17.61	11.56
4	26.26	267.17	349.56	40.5	21.79	7.11
5	43.11	200.35	306.07	32.64	7.23	16.31
6	35.74	178.08	166.79	30.5	8.81	16.79
7	36.26	152.24	236.1	88.36	12.45	23.91
8	22.58	159.37	90.74	41.93	20.2	34.01
9	20.47	233.76	174.3	41.93	7.52	12.89
10	28.89	143.33	296.85	43.36	1.83	6.47
11	16.79	265.84	439.69	59.07	21.54	7.99
12	38.37	290.78	112.61	31.21	22.04	62.07
13	26.26	268.51	162.17	43.36	7.45	6.71
14	32.58	334.88	158.52	37.64	21.95	2.19
15	2	166.94	412.81	165.5	83.79	47.14
16	32.58	242.23	370.3	104.07	17.89	71.74
17	15.21	269.4	345.61	42.64	26.46	26.23
18	28.89	172.29	304.21	66.21	19.35	39.27
19	58.89	172.29	217.32	37.64	10.48	20.35
20	7.84	237.33	122.11	54.79	47.87	21.01
21	27.84	205.25	306.69	36.93	17.56	35.84
22	24.16	302.81	118.51	61.93	22.09	14.02
23	25.74	261.38	283.57	37.64	5.96	28.32
24	24.68	199.46	111.06	34.07	16.76	15.04
25	2	259.15	165.86	31.21	15.42	21.71
26	19.42	477.43	213.65	64.79	28.64	7.6
27	19.95	269.84	217.32	65.5	3.42	1.6
28	2	248.91	218.37	40.5	20.46	36.86
29	18.89	166.05	120.9	45.5	25.07	47.12
30	8.89	281.87	155.81	47.64	9.07	32.44
31	19.95	327.31	272.34	39.07	5.56	19.14
32	8.89	186.99	545.54	39.07	20.12	67.19