



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA İNTERLÖKİN 6 VE  
MİYOSTATİN DÜZEYLERİNİN SARKOPENİ İLE ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Meltem KAYNAR ERDOĞAN**

**Ankara, 2018**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA İNTERLÖKİN 6 VE  
MİYOSTATİN DÜZEYLERİNİN SARKOPENİ İLE ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Meltem KAYNAR ERDOĞAN**

**Tez danışmanı: Prof. Dr. Emre TUTAL**

**Ankara, 2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL**, tez danışmanım **Prof. Dr. Emre TUTAL** ve katkılarından ötürü **Prof. Dr. Siren SEZER** olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm yan dal uzmanlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Bu zahmetli yolda dayanışma ve sevgi içinde omuz omuza çalıştığımız **Uzm. Dr. Saliha YILDIRIM**, **Uzm. Dr. Sinem KUL** ve **Dr. Nurcihan MUSAYEVA** başta olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma,

Son olarak bu zorlu serüvende sonsuz destek ve sevgilerini her zaman hissettiğim eşim **İlhan ERDOĞAN** ve biricik kızım **Gizem ERDOĞAN'a**, ailem **Sevgi KAYNAR**, **Rıfkı KAYNAR**, **Ayben KAYNAR TANIR** ve **Gökben ÇETİN'e**

En içten teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

**Dr. Meltem Kaynar Erdoğan**

**Ankara, 2018**

## ÖZET

### **Böbrek Nakilli Hastalarda İnterlökin 6 ve Miyostatin Düzeylerinin Sarkopeni ile Arasındaki İlişki**

Böbrek nakli KBH'nın en seçkin tedavisidir. Böbrek nakilli hastalarda sarkopeni normal popülasyona oranla daha sıktır. Bu duruma rağmen sarkopeni, böbrek nakilli hastalarda üzerinde henüz çok çalışılmamış, merak uyandıran bir konudur. Sarkopenide kronik enflamasyon, IL-6 ve miyostatinin rolü iyi bilinmesine rağmen böbrek nakli sonrasında sitokinlerin kas metabolizmasındaki etkileri henüz ortaya çıkarılamamıştır.

Bu çalışmanın amacı; böbrek nakilli hastalarda IL-6 ve miyostatin düzeyleri ile sarkopeni arasındaki ilişkinin gösterilmesidir.

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde, 19.04.2017 – 08.11.2017 tarihleri arasında başvuran hastalarda gerçekleştirildi. Çalışma 120 böbrek nakilli hasta ve kontrol grup olarak benzer yaş aralığına sahip 40 sağlıklı birey üzerinde kesitsel olarak yapıldı. Bireylerin cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, triceps kalınlığı, üst kol çevresi, bel çevresi, biyoelektrik impedans ölçümleri, kas gücü, kas kitle indeksi, yürüme testi sonuçları, diyabet varlığı durumu, aldıkları immüsupresif tedaviler, IL-6, miyostatin, ile rutinde incelenen kreatinin, plazma potasyum, hemoglobin, lökosit, glukoz, CRP değerleri kaydedilmiştir. Sarkopeni 'Asia Working Group for Sarcopenia' kriterlerine göre tanımlandı.

Yaş ve diyabet varlığı gibi faktörlerin benzer olduğu gruplarda yapılan analizde böbrek nakilli hastalarda sarkopeni prevalansı %26,7, kontrol grupta %5 olarak saptandı. Böbrek nakilli hastalarda IL-6 düzeyi, kontrol gruba göre yüksekti ( $p<0,05$ ). Böbrek nakilli hastalarda sarkopenisi olan ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmalarda IL-6 ve miyostatin düzeyleri, rutin üçlü tedavi ve DM varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak; böbrek nakilli hastalarda sarkopeninin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda böbrek nakilli hastalarda kronik enflamasyon devam etmesine rağmen bu durumun sarkopeni ile ilişkisi bulunamamıştır. Böbrek nakli alıcılarında multifaktöryel olarak gelişen sarkopeni mekanizmalarını daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** sarkopeni, böbrek nakli, kas kaybı, IL-6, miyostatin

## ABSTRACT

### **The Relationship Between Interleukin 6 and Myostatin Levels in Renal Transplant Recipients**

Kidney transplantation is the most distinguished treatment of CKD. In renal transplant recipients, sarcopenia is more frequent than the normal population. But in renal transplant recipients, sarcopenia is a not much studied, intriguing subject. Although the role of chronic inflammation, IL-6 and myostatin in sarcopenia is well known, the influences of cytokines on muscle metabolism have not yet been shown after kidney transplantation.

The aim of this study was to investigate the relationship between IL-6 and myostatin levels and sarcopenia in renal transplant recipients.

The study was conducted in the Department of Nephrology, the Başkent University Faculty of Medicine, in the patients admitted to the polyclinic between the dates 19.04.2017 – 08.11.2017. The study was cross-sectional, consisting of similar age range of 120 transplant recipients and 40 healthy individuals as control group. In the study the parameters recorded included: gender, age, body mass index, triceps thickness, upper arm circumference, waist circumference, bioelectric impedance measurements, muscle strength, muscle mass index, walking test results, status of diabetes presence, immunosuppressive treatments, IL-6 levels, myostatin levels and the routine creatinine, plasma potassium, hemoglobin, leukocyte, glukose, and CRP values. Sarcopenia was defined according to the criteria of ‘Asia Working Group for Sarcopenia ‘.

Among groups which were similar in terms of factors such as age and diabetes, sarcopenia prevalence was 26.7% in renal transplant recipients and 5% in the control group. In renal transplant recipients, IL-6 levels were higher than the control group ( $p < 0.05$ ). Between the patients with and without sarcopenia in renal transplant recipients, no significant difference in terms of IL-6 levels, myostatin levels, routine triple therapy and the presence of DM ( $p > 0.05$ ) was found.

In conclusion it is known that sarcopenia is more frequent in renal transplant patients than the normal population. In this study, although chronic inflammation in renal transplant recipients continues, no relationship between this situation and sarcopenia was found. In order to better understand the mechanisms of sarcopenia developing as a multifactorial disorder in renal transplant recipients, more studies are needed.

**Keywords:** sarcopenia, kidney transplantation, muscle wasting, IL-6, myostatin

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	2
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Sonuçları ve Komplikasyonları .....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi .....	5
2.2. Böbrek Nakli .....	6
2.2.1. Böbrek Nakli Sonrası İmmünsupresif Tedavi .....	6
2.2.2. Böbrek Nakli Hastalarında Gelişen Komplikasyonlar .....	8
2.3. Sarkopeni .....	9
2.3.1. Sarkopeni Etyolojisi ve Risk Faktörleri .....	11
2.3.2. Kronik Hastalıklarda Enflamasyon ve Sarkopeni .....	12
2.3.2.1. İnterlökin-6 .....	12
2.3.2.2. Miyostatin.....	13
2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında Sarkopeni.....	13
2.3.4. Böbrek Nakli Sonrası Sarkopeni .....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Bireyler .....	17
3.2. Yöntem .....	17
3.3. İstatiksel Analiz .....	19
4. BULGULAR .....	20
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	36
7. KAYNAKLAR.....	37

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AAA</b>	: Ailevi akdeniz ateşi
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADEİ</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
<b>AIDS</b>	: Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu
<b>AT II</b>	: Anjiotensin II
<b>C/EBPδ</b>	: CCAAT/enhancer-binding protein δ
<b>CD</b>	: Cluster of differentiation
<b>CKD-EPI</b>	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>CREDIT</b>	: Turkish Chronic Renal Disease Prevalance Study
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>EBV</b>	: Ebstein-Barr virüs
<b>EC-MPS</b>	: Enterik kaplı mikofenolat sodyum
<b>EWGSOP</b>	: The European Working Group on Sarcopenia in Older People The European
<b>FoxO</b>	: Forkhead Box O
<b>GFH</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GN</b>	: Glomerülonefrit
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICD</b>	: International Clasification of Disease
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gama
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IRS-1</b>	: İnsülin reseptör substrat-1
<b>KBH</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>KDIGO</b>	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>MMF</b>	: Mikofenolat mofetil

<b>MSTN</b>	: Miyostatin
<b>mTOR</b>	: Mamalian Target of Rapamisin
<b>Myo-D</b>	: Miyoblast determinasyon protein
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
<b>NHANES</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NODAT</b>	: New-Onset Diyabetes After Transplantation
<b>OPTN/SRTR</b>	: Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients
<b>PKBH</b>	: Polikistik böbrek hastalığı
<b>SAA</b>	: Serum amiloid A
<b>SDBY</b>	: Son dönem böbrek yetmezliği
<b>SOCS3</b>	: Sitokin sinyal baskılayıcı 3
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>Stat3</b>	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming growth faktör beta
<b>Th</b>	: T helper
<b>TİN</b>	: Tübülointertisiyel nefrit
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>Treg</b>	: Regülatör T hücresi
<b>UPS</b>	: Ubiquitin proteozom sistem
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial büyüme faktörü



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	KBH’de Protein-Enerji Kaybı Sendromu ve Eksenindekiler .....	5
Şekil 2.2.	Kas Atrofisinin Sinyal Yolakları .....	15
Şekil 4.1.	Cinsiyete Göre Böbrek Nakli Grubunda Rutin Üçlü Tedavi Alma Durumunun Dağılımı .....	22

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	KDIGO Kılavuzunda GFH ve Albüminüri Kategorilerine Göre Kronik Böbrek Hastalığı Prognozu.....	2
Tablo 2.2.	Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Sonuçları ve Komplikasyonları.....	4
Tablo 2.3.	Sarkopeninin Etyolojik Sınıflandırması.....	10
Tablo 2.4.	Sarkopeni Evreleme Kriterleri .....	10
Tablo 2.5.	Sarkopeni Risk Faktörleri .....	11
Tablo 4.1.	Kadınlarda ve Erkeklerde Çalışma Grupları Arasında Yaş Dağılımı.....	20
Tablo 4.2.	Böbrek Nakli Grubunda Cinsiyete Göre Etyoloji ve Nakil Süresinin Dağılımı.....	21
Tablo 4.3.	Kadınlarda ve Erkeklerde Çalışma Grupları Arasında DM Varlığının Dağılımı.....	21
Tablo 4.4.	Kadınlarda Çalışma Grupları Arasında Antropometrik Ölçümler, Kas Gücü ve Yürüme Testi Sonuçlarının Dağılımı.....	23
Tablo 4.5.	Erkeklerde Çalışma Grupları Arasında Antropometrik Ölçümler, Kas Gücü ve Yürüme Testi Sonuçlarının Dağılımı.....	24
Tablo 4.6.	Kadınlarda Çalışma Grupları Arasında Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı.....	24
Tablo 4.7.	Erkeklerde Çalışma Grupları Arasında Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı.....	25
Tablo 4.8.	Cinsiyete Göre Çalışma Grupları Arasında MSTN ve IL-6 Değerlerinin Dağılımı.....	26
Tablo 4.9.	Kadınlarda Çalışma Gruplarının Kendi İçinde IL-6 ile Kas Gücü Değerleri, Yürüme Testi ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki.....	27
Tablo 4.10.	Erkeklerde Çalışma Gruplarının Kendi İçinde IL-6 ile Kas Gücü Değerleri, Yürüme Testi ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki.....	28

<b>Tablo 4.11.</b>	Çalışma Grupları Arasında Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Sarkopeni Durumunun Dağılımı.....	29
<b>Tablo 4.12.</b>	Böbrek Nakli Grubunda Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Sarkopeni Durumları Arasında Antropometrik Ölçümlerin, Yürüme Testinin ve Kas Gücü Parametrelerinin Dağılımı.....	30
<b>Tablo 4.13.</b>	Böbrek Nakli Grubunda Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Sarkopeni Durumları Arasında MSTN ve IL-6 Değerlerinin Dağılımı.....	30
<b>Tablo 4.14.</b>	Böbrek Nakli Grubunda Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Sarkopeni Durumları Arasında DM Varlığının ve Rutin Üçlü Tedavi Alma Durumlarının Dağılımı.....	31

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkopeni, kas kitlesinde azalma ile ilişkili olarak yürüme hızında ya da el kavrama gücünde azalmayla karakterize bir sendrom olarak tanımlanır. Gelişiminde kalori alımının azalması, mitokondriyal disfonksiyon, anabolik hormonların azalması ve enflamasyon gibi çeşitli sebepler rol oynamaktadır (1).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) da enflamatuvar sitokin artışını tetikleyen kronik bir durum olmasından ötürü sarkopeniye sebep olan katabolik süreçlerden biridir (2). Aynı zamanda KBH’de sarkopeni ile mortalitenin direkt ilişkili olduğu bilinmektedir (3). Artan mortalite oranının ise protein-enerji malnutrisyonundan ziyade dolaşımdaki proenflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (4). KBH’de sarkopeni özellikle artan interlökin-6 (IL-6) ve miyostatin [MSTN veya growth differentiation factor 8 (GDF8)] düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (5-7).

Kronik böbrek hastalığında sarkopeni-enflamasyon ilişkisi yukarıdaki gibi açıklanabilir. Ancak böbrek nakli sonrasında, enflamasyon kısmen baskılanmış, sarkopeniye katkıda bulunan üremi ortadan kalkmış olmasına rağmen sarkopeni normal popülasyona göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (8). Böbrek nakilli hastalarda sarkopeni durumu tam olarak aydınlatılamamış olup bu konuda yapılan çalışma sayısı yetersizdir. İskelet kas kapasitesi ölçümlerinin böbrek nakilli hastalar ve böbrek fonksiyonları normal bireyler arasındaki karşılaştırmada böbrek nakilli hastalarda kas lifi sayısında artış vardır fakat yorulma süresi kısa, oksidatif kapasite düşük bulunmuştur (9). Yapılmış sınırlı çalışmalar ışığında KBH’de rol alan sarkopeni mekanizmalarının böbrek nakilli hastalarda devam ettiği veya aynı kronik enflamasyon mekanizmasını kullandığı düşünüülerek bu çalışma tasarlanmıştır.

Müsküler distrofi, geriatrik sarkopeni vb. hastalıkların çözümü için yapılan araştırmalar vardır. Miyostatin inhibisyonu ve gen terapisi ile ilgili yapılan prelinik çalışmalardan sonuç elde edilir ise ilerleyen zamanda yenilenen tedavi modalitelerinin sarkopeniden kaynaklı morbidite ve mortalitenin azalmasına yardımcı olması beklenmektedir. Bu sebeple böbrek nakilli hastalarda sarkopeniye katkıda bulunan etkenler içerisinde kısmen baskılanmış olarak devam eden enflamasyonun rolünü ortaya koymak önemlidir. Çalışmamızda böbrek nakilli hastalarda IL-6 ve miyostatin düzeyleri ile sarkopeni arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

KBH, 'Kidney Disease Improving Global Outcomes' (KDIGO) 2012 kılavuzuna göre; sağlığı bozan, çeşitli patofizyolojik nedenlerle ortaya çıkan, en az 3 ay devam eden böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızında (GFH;  $<60$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) kayıp olarak tanımlanmıştır. Böbrek hasarı; albüminüri, idrar sediment anormallikleri, görüntüleme yöntemleri ve doku bakışı ile saptanmış patolojiler, nakil böbrekte görülen patolojiler (BK virüs nefropatisi, rejeksiyon vs.) olarak tanımlanmıştır.

Kronik böbrek hastalığının evrelemesi, hastalığın prognozunu ve komplikasyon risklerinin belirlenmesi, tedavi planının bu yönde düzenlenmesi açısından önemlidir. Bu yeni sınıflama KDIGO kılavuzunda 2012'de önerilmiştir (10) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** KDIGO Kılavuzunda GFH ve Albüminüri Kategorilerine Göre Kronik Böbrek Hastalığı Prognozu

GFH ve Albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu: KDIGO 2012				Tekrarlayan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal ila hafif derecede artmış	Orta derecede artmış	Çok artmış
GFH kategorileri (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	$\geq 90$	Yeşil	Sarı	Kırmızı
	G2	Hafif azalmış	60-89	Yeşil	Sarı	Kırmızı
	G3a	Hafif ila orta derece azalmış	45-59	Sarı	Kırmızı	Kırmızı
	G3b	Orta derece ila çok azalmış	30-44	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı
	G4	Çok azalmış	15-29	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı
	G5	Böbrek yetmezliği	$<15$	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı

Kronik böbrek hastalığı, prevalansının ciddi boyutlara ulaşması sebebi ile bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. 'National Health and Nutrition Examination Survey'e (NHANES) göre, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) yetişkin nüfusunda toplam KBH

sıklığı %16,8'dir (11). Türkiye'de ise KBH prevalansı Türk Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans Çalışması (Turkish Chronic Renal Disease Prevalance Study, CREDIT) sonucunda %15,7 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %32'si evre 3-5 olarak tanımlanmıştır (12).

### **2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Sonuçları ve Komplikasyonları**

Böbrekleri yalnızca üriner sistemin bir komponenti olarak algılamak elbetteki yanlıştır. Böbreklerin fonksiyon kaybı ile vücudun tüm sistemlerinde aksaklıklar meydana gelmekte, çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir. Bu klinik sonuçlar KBH derecesi ve gelişme hızı ile ilişkilidir. Bununla beraber renal replasman tedavileriyle tüm aksaklıkları ortadan kaldırmak da mümkün değildir.

Sıvı, elektrolit ve asit-baz bozuklukları genellikle ilk klinik sonuçlardır. Çünkü böbreklerin ilk bozulan fonksiyonu idrar konsantrasyon etme yeteneğidir. Sodyum, potasyum ve intravasküler volüm dengesi, genellikle GFH <15 mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> olana kadar korunur. Hiperkalemi oligürik, potasyumu yüksek diyet tüketen, doku yıkımı artmış ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) – anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımına sekonder hipoaldosteronizmi olan ileri evre KBH hastalarında görülmektedir. Metabolik asidoz ise böbreğin hidrojen tutma eğiliminin artması sonucunda oluşmaktadır (13).

Kronik böbrek hastalığında GFH azalmasına sekonder insülin yıkımı ve glukoneogenez azalır fakat aynı zamanda sebebi açıklanamayan insülin direnci gelişmektedir (14). Endokrin komplikasyonlardan biri de dislipidemi olup yaygın olarak görülmektedir. İlk prezentasyonu hipertrigliseridemi olup eşlik eden yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde azalma vardır (15).

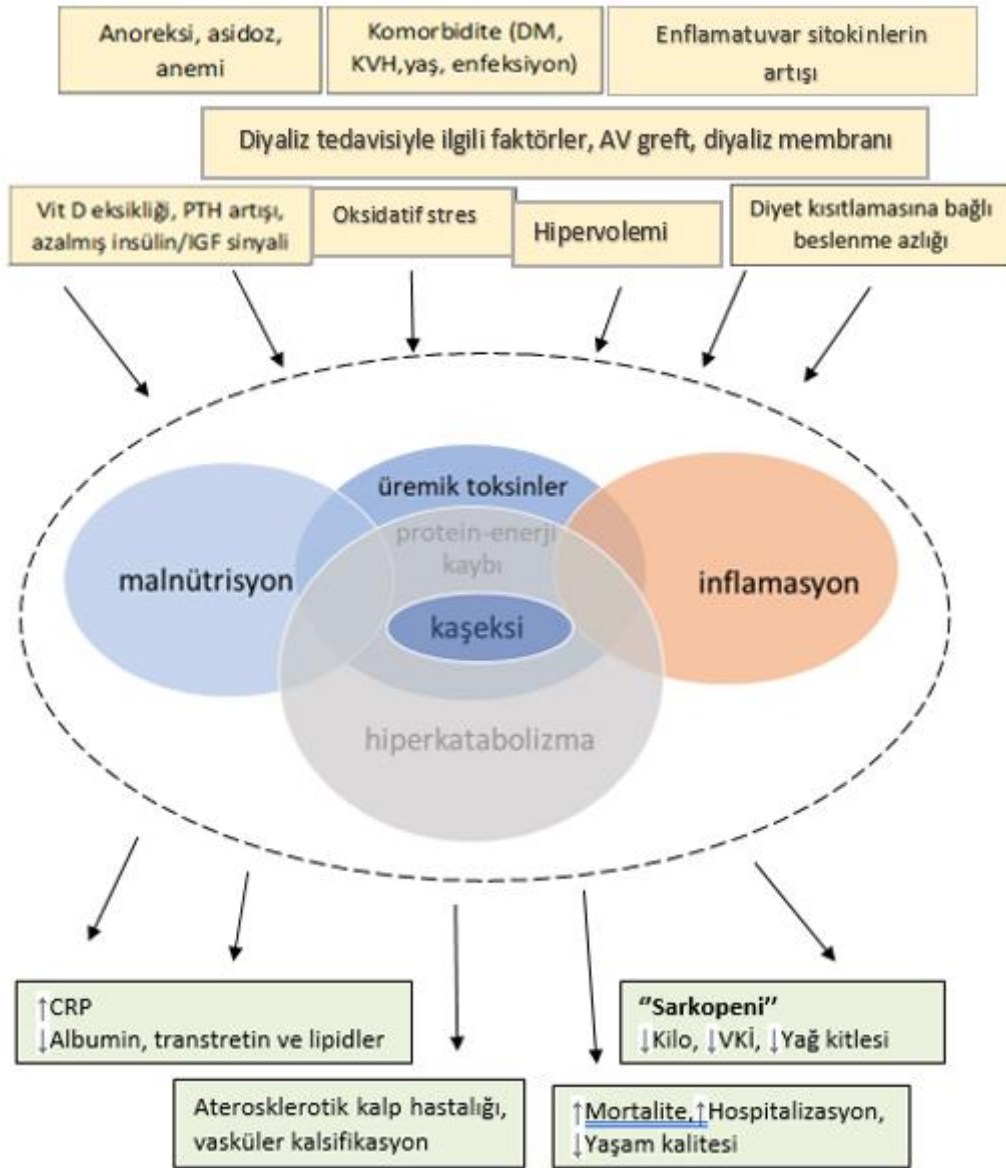
Kronik böbrek hastalığı evreleri boyunca hastanın protein, tuz, su, potasyum açısından beslenme gereksinimleri değişir. Üremi sonucunda, yeterli protein ve karbonhidrat tüketimine rağmen gereken enerji etkin olarak üretilemez. Beslenmenin elde etmesi en kolay ve güvenilir belirteci albümindir. KBH'de her evrede serum albümin seviyesi genel klinik durumu değerlendirmenin göstergesi olarak kabul edilir (16). Kılavuzlar serum albümin seviyelerinin korunmasını önerir. Yetersiz ve bozulmuş nütrisyon KBH'de protein enerji kaybı sendromu ve sarkopeniye katkıda bulunmakla beraber bu iki sendromun sadece yetersiz beslenmeden kaynaklanmadığı bilinmektedir (17-19).

Kronik böbrek hastalığında görülen klinik sonuç ve komplikasyonlar bir tablo ile özetlenmiştir (Tablo 2.2)

**Tablo 2.2.** Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Sonuçları ve Komplikasyonları

<b>Sıvı-Elektrolit Bozuklukları</b> Hipo-hipervolemi Hipo-hipernatremi Hipo-hiperkalemi Hiperfosfatemi Hipermağnezemi Metabolik asidoz	<b>Kardiyovasküler Bozukluklar</b> Hipertansiyon Konjestif kalp yetmezliği Perikardit Hipertrofik/dilate kardiyomiyopati Hızlanmış ateroskleroz Hipotansiyon ve aritmi Vasküler kalsifikasyon	<b>Hematopoetik Sistem Bozuklukları</b> Anemi Eritrosit fragilitesinde artış Kanama Lenfopeni Enfeksiyonlara yatkınlık Maligniteler Aşıyla sağlanan immünitede azalma Tüberkülin gibi testlerde bozulma
<b>Kas-iskelet Sistemi Bozuklukları</b> Miyopati Kas krampları “Sarkopeni” Karpal tünel sendromu Üremik kemik hastalığı Hiperparatiroidi Amiloidoz D vitamini metabolizması bozuklukları Artrit	<b>Dermatolojik Bozukluklar</b> Solukluk Hiperpigmentasyon Kaşıntı Ekimoz Dermopati Üremik döküntü Ülserasyon	<b>Gastrointestinal Sistem Bozuklukları</b> Anoreksi Peptik ülser Gastrointestinal kanama Peritonit İdiyopatik asit Gastroenterit Hıçkırık Parotit Stomatit Kronik hepatit Özofajit İntestinal obstrüksiyon Perforasyon
<b>Endokrin-Metabolik Bozukluklar</b> Sekonder hiperparatiroidizm Adinamik kemik Vitamin D eksikliği İnsülin direnci Hiperürisemi Hipertrigliseridemi Protein-enerji kaybı sendromu İnfertilite ve seksüel disfonksiyon Amenore Malnütrisyon	<b>Nöromusküler Bozukluklar</b> Uyku bozuklukları Letarji Musküler irritablete Periferik nöropati Huzursuz bacak sendromu Koma Konvülziyon Demans Ruhsal bozukluklar	

Protein-enerji kaybı sendromu, malnütrisyon, enflamasyon, kaşeksi ve sarkopeni KBH’de birbiri ile iç içe geçmiş, patofizyolojileri tam olarak aydınlatılamamış komplikasyonlar dizisinin parçalarıdır (20) (Şekil 2.2). Protein-enerji kaybı sendromu; KBH’de vücut protein ve enerji depolarının ilerleyici şekilde azalması olarak tanımlanır. Etyolojisinde protein-enerji malnütrisyonu yanında, asidoz, enflamasyon, komorbid hastalıklar, bozulmuş endokrin mekanizmalar yer alır (19). Sarkopenide kaslarda protein kaybını açıklayan ve enflamasyonla başlayan kaskad ikisinin de odak noktasıdır.



DM: Diyabetes mellitus, KVH: Kardiyovasküler hastalık, AV: Arteriyovenöz, PTH: Parathormon, IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü, CRP: C-reaktif protein, VKİ: Vücut kitle indeksi

**Şekil 2.1:** KBH’de Protein-Enerji Kaybı Sendromu ve Eksenindekiler

### 2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi

Kronik böbrek hastalığında tedaviye yönelik temel yaklaşım sırasıyla;

- Böbrek fonksiyon rezervini belirlemek,
- Tanıya spesifik, komorbid hastalıkların ve reversibile durumların tedavisini sağlamak,
- Progresyonu geciktirmeye yönelik tedavi,
- Azalmış böbrek fonksiyonuna bağlı komplikasyonların tedavisi,

- Renal replasman tedavisine hazırlık,
- Diyaliz ve böbrek transplantasyonu olarak özetlenebilir (21).

Renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan hastanın vaktinde değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü; replasmanın optimal zamanda yapılması morbidite ve mortalitenin azaltılması için anlamlıdır.

## **2.2. Böbrek Nakli**

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) aşamasında bulunan hastalar için tercih edilebilecek en üstün tedavi yöntemidir. Diyalize kıyasla hastanın yaşam kalitesi artmakla beraber mortalitesi de azalmaktadır (22-24). Canlıdan naklin kadavradan nakle, canlı nakiller arasında preemtif gerçekleştirilen naklin diyaliz tedavisi sonrasında yapılan nakle greft ve hasta sağkalımı açısından üstünlüğü vardır (25).

Türk Nefroloji Derneği verilerine göre 2016 yılı içerisinde, çocuklar dahil olmak üzere ülkemizde renal replasman tedavisine ilk defa başvuranların %10,58'ine böbrek nakli gerçekleştirilmiştir (26).

Ancak yine de böbrek naklinin diyalize üstünlüğüne rağmen nakil böbreğin fonksiyonları çoğunlukla sağlıklı bir insanınki kadar mükemmel değildir.

### **2.2.1. Böbrek Nakli Sonrası İmmüsupresif Tedavi**

Böbrek nakli sonrasında öncelikle akut rejeksiyonu önlemek için indüksiyon tedavisi verilir, ardından ilaç dozları azaltılarak idame immüsupresyon rejimine geçilir.

İdame tedavi rejimlerinde uzun dönem sonuçları iyileştirmek adına yeterli immüsupresyon ile ilaç toksisitesi arasındaki dengenin sağlanması önemli noktalardan biridir. Kronik immüsupresyon derecesi ile enfeksiyon ve malignite riski doğrudan ilişkilidir.

Birçok merkez bir kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus), bir antimetabolit [azotiyopürin, mikofenolat mofetil (MMF)/enterik kaplı mikofenolat sodyum (EC-MPS)] ve prednizondan oluşan üçlü rejimi kullanmaktadır (27). Bu üçlü rejim, böbrek transplantasyonu için 2009 KDIGO klinik uygulama kılavuzunda da böyle önerilmektedir (28). Tercih edilmesinin sebebi ise birkaç randomize kontrollü çalışma ve meta-analize dayanmaktadır. Bu çalışmalarda bu üçlü rejimin diğer tedavilere göre ilk yıl için %90'dan fazla allogreft sağkalımı ve %20'den az akut rejeksiyon üstünlüğü gösterilmiştir (29-32).

**Kalsinörin İnhibitörleri:** Takrolimus ve siklosporini içerir. Takrolimus siklosporine benzer etkili bir makroliddir. IL-2'ye ve T hücreleri içindeki sitokinlere etki



ederek transkripsiyon inhibisyonu yaparlar. Böylece T ve B hücrelerinin aktivasyonu baskılanır.

Yapılan çalışmalarda siklosporine kıyasla akut rejeksiyonun daha az ve greft sağkalımının daha uzun olması sebebi ile takrolimus tercih edilir. Ayrıca takrolimus, kanda MMF düzeylerini siklosporin gibi azaltmadığından etkili immüsupresyona katkıda bulunmaktadır. Ancak takrolimusun posttrans diyabetes mellitus (DM) ile ilişkisi vardır. Bundan muzdarip hastalarda allogreft sağkalımını azaltmaktadır. Yan etki olarak baş ağrısı, tremor, alopesi, ciddi nötropeni ve daha sık olarak da gastrointestinal semptomlar geliştiği bildirilmiştir (33).

Siklosporinin maliyeti daha fazladır. Ayrıca böbrek nakilli hastalarda sıklıkla kullanılan kalsiyum kanal blokörleri, antifungal ajanlar (ketokanazol ve flukanazol), eritromisin, klaritromisin düzeylerini azaltması da başka bir sorundur. Antikonvülzanlar (barbituratlar, fenitoin, karbamazepin), anti tüberküloz ilaçlar (izoniazid ve rifampisin) da siklosporin düzeyini azaltır (34).

**Antimetabolik Ajanlar:** MMF ve azotiyopürini içerir. Nükleik asit sentezini inhibe ederek T ve B lenfositlere etki ederler. Yüksek maliyetine rağmen ilk tercih greft rejeksiyon oranı düşük olması nedeniyle MMF kullanımı yönündedir (28). Nefrotoksik değildir ve azotiyopürine göre daha az kemik iliği toksisitesi yapar. Gastrointestinal yan etkileri ise daha sıktır. Gutu olan hastalarda da allopürinol ve azotiyopürin beraberliği istenmediğinden MMF tercih edilir.

Azotiyopürin, 6-merkaptopürin analogu bir antimetabolittir. En ciddi yan etkisi lökopenidir. MMF'nin teratojen olması sebebi ile kullanılmadığı doğurgan çağıdaki hastalarda tercih edilir (35).

**Kortikosteroidler:** Nakil sonrası idame tedavide optimal doz için fikir birliğine varılamamıştır (36). Genellikle herşey yolunda ise nakil sonrası 1 ay içerisinde idame olacak en düşük doza düşülür. 'The Organ Procurement and Transplantation Network /Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) Annual Data Report 2016'ya göre, hastaların yaklaşık %70'i nakilden sonra glukokortikoid alır ve nakilden 1 yıl sonra %65'i hala kullanmaktadır (37). Glukokortikoidlerin azaltılıp kesilmesi, azotiyopürin ve MMF'nin miyelosupresif etkisini de artırabilir.

**Mammalian Target of Rapamycin inhibitörleri (mTOR):** Sirolimus ve everolimusu içerir. Sirolimus (rapamisin) makrolid grubu bir antibiyotiktir. Everolimus ise onun metabolitidir. Nefrotoksisiteyi azaltmak amacı ile idame tedavide kalsinörin inhibitörleri yerine kullanılmaktadırlar (38).

**Belatacept:** T hücre yüzeyindeki CD28 sinyal yolağı ile apoptozu önleyen yolu inhibe ederek etkisini gösterir. Epstein-Barr virüs (EBV) seropozitif hastalarda kullanımı onaylanmıştır. EBV seronegatif hastalarda merkezi sinir sistemini de içeren lenfoproliferatif hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir. İntravenöz kullanılır ve maliyetlidir. Bu sebeplerle kullanımı kısıtlıdır (39).

### 2.2.2. Böbrek Nakli Hastalarında Gelişen Komplikasyonlar

Erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Erken dönem medikal komplikasyonlar nakil sonrası ilk 3 ay içinde görülmekle birlikte; hiperakut rejeksiyon, akut greft disfonksiyonu, primer nonfonksiyone böbrek, gecikmiş greft fonksiyonu, asit-baz bozuklukları, sıvı-elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar ve glomerüler hastalıkların nüks etmesi olarak sıralanabilir (40).

Geç dönem komplikasyonlar ise nakilden 3 ay sonra görülür. Bunlar enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), DM, kemik metbolizma bozukluğu, hematolojik sorunlar ve malignitelerdir.

Nakil hastalarının en önemli mortalite nedenlerinden biri enfeksiyonlardır (41). En sık görülen üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Bu sıradan enfeksiyonların yanı sıra fırsatçı enfeksiyonlardan sitomegalovirüs, polyomavirüs, nocardia asteroides, listeria monocytogenes, aspergillus fumigatus, pneumocystis jirovecii, hepatit B ve C, herpes simplex, EBV, varisella zoster virüsü ve mycobacterium tuberculosis görülmektedir (40).

Diyabetik böbrek nakil alıcılarında mortalitenin ve greft kaybının asıl sebebi KVH'dir (42). Hipertansiyon (HT), dislipidemi ve obeziteyi içerir. HT; böbrek nakil hastalarının %50-80'inde bildirilmiştir (43, 44). Glukokortikoidler ve kalsinörin inhibitörlerinin tuz retansiyonu, kilo artışı ve vazokonstrüksiyon yaparak hipertansiyona meyil yarattığı da unutulmamalıdır. Dislipidemi; böbrek nakil alıcılarında sık görülmekle birlikte nakil sonrası başlaması veya artmış olması siklosporin, glukokortikoidler ve sirolimus kullanımı ile ilişkilidir (45). Obezite ise bir diğer KVH sebebidir ve nakil hastalarının neredeyse yarısı obez veya morbid obez kategorisindedir (46).

Posttransplant DM, [new-onset diabetes after transplantation (NODAT)] sıklıkla nakilden sonra ilk birkaç ayda gelişir. Kullanılan yüksek doz glukokortikoidlerin yanısıra kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörlerinin de rolü vardır. Ayrıca nakil böbrek insülini daha iyi metabolize edebilmektedir. NODAT mortalite ve greft kaybı riskini artırması nedeniyle önemlidir (47).

Kronik böbrek hastalarının mevcut kemik metabolizma bozukluğu nakil sonrasında da sıklıkla devam eder. Persistan hiperparatiroidizm böbrek nakilli hastaların yarısında görülmektedir. Kemik metabolizma bozukluğuna persistan hiperparatiroidizmin yanısıra nakil öncesi renal osteodistrofi, vitamin D eksikliği, azalmış fiziksel aktivite, immünsupresif ilaçlar da katkıda bulunmaktadır (48, 49). Posttrans osteoporoz, böbrek nakli sonrasında glukokortikoidlerin yoğun kullanıldığı ilk 6 ay içerisinde görülür (40).

Posttransplant anemi, lökopeni, trombositopeni ve eritrositoz, pansitopeni görülebilir. Nakil sonrası aneminin 6-12 ay sonra düzelmesi beklenir. Aneminin devam ediyor olması immünsupresif tedavinin kemik iliğini baskılamasına, azalmış greft fonksiyonuna, enfeksiyonlara, antiviral ajanlara, ADEİ veya ARB kullanımına bağlı olabilir (50). Lökopeni ve trombositopeni immünsupresif ilaçlara veya geçirilen viral enfeksiyona sekonder görülebilir.

Nakil alıcılarında malignite gelişme olasılığı normal popülasyona göre 3 kat fazladır. Görülme olasılığı en çok artan maligniteler; dudakta squamöz hücreli kanser, lenfoproliferatif hastalıklar, anogenital kanserler, kaposi sarkomu ve renal karsinomlardır (51).

Görüldüğü gibi sarkopeni böbrek nakilli hastalarda bir komplikasyon veya devam eden klinik bir problem olarak ele alınmıyor olsa dahi nakil sonrasında sağlıklı popülasyona oranla erken dönemde ve daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir (8).

### **2.3. Sarkopeni**

Sarkopeni terimi ilk olarak 1989'da Irwin Rosenberg tarafından, yaşla beraber kas kitlesi ve fonksiyon kaybını ifade etmek için kullanılmıştır (17, 52). Yunanca 'sarx' ve 'penia' kelimelerinin birleşerek oluşturduğu sarkopeni, 'azalmış kas dokusu' anlamına gelmektedir. Tanımı, sınıflaması, hastalık mı sendrom mu tartışmaları uzun zaman devam eden sarkopeni 'International Clasification of Disease' (ICD-10) içinde, M62.84 kodu ile ancak Ekim 2016'da kendine yer bulabilmiştir.

Geriatrik bir sendrom olarak görülen sarkopeni sebep olduğu frajilite, fonksiyon kaybı ve dünyadaki yaşlı nüfusun artması ile aynı zamanda bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Sarkopeni sıklığının 60-70 yaş arasında %5-13 arasında, 80 yaşın üstündeki kişilerde %11-50 arasında değiştiği görülmektedir (53). Türkiye'de Hacettepe Üniversitesi Geriatri Anabilimdalı'nda 100 yaşlıda yapılan bir yandal uzmanlık tezinde genel prevalans %16, erkeklerde %19,5, kadınlarda %13,6 olarak bulunmuştur (54). ABD'de sarkopeninin sebep olduğu sağlık masraflarının yıllık maliyeti 18 milyar doların üzerindedir (17). Bu

nedenle geriatrik sarkopeni konusunda yapılmış çok fazla çalışma vardır.

Sonuç olarak, 2009'da 'The European Working Group on Sarcopenia in Older People' (EWGSOP) isimli bir grup oluşturulmuş ve bir konsensus ortaya konmuştur. Bu konsensusa göre sarkopeni fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi sonuçlara yol açabilen, jeneralize ve ilerleyici kas kitlesi ve kuvvet kaybıyla karakterize bir sendromdur.

Sarkopeni etyolojisine göre primer ve sekonder sarkopeni olarak sınıflandırılabilir. Primer sarkopeni sadece yaşa bağlı kas deformasyonuna işaret ederken, sekonder sarkopeni diğer nedenlere işaret etmektedir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3:** Sarkopeni Etiyolojik Sınıflandırması

<b>Primer Sarkopeni</b>	Yaşa bağlı (yaş >50)
<b>Sekonder Sarkopeni</b>	Aktiviteyle ilişkili Kronik hastalıklarla ilişkili Beslenmeyle ilişkili

Sarkopeni, EWGSOP tarafından hastalık şiddeti açısından presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olarak üç evreye ayrılmıştır (Tablo 2.4). Presarkopenide sadece kas kitlesinde kayıp varken, sarkopenide kas kitlesi yanı sıra kas gücü veya performans da azalmıştır (55).

**Tablo 2.4:** Sarkopeni Evreleme Kriterleri

<b>Evre</b>	<b>Kas kitlesi</b>	<b>Kas gücü</b>	<b>Performans</b>
<b>Presarkopeni</b>	↓	normal	normal
<b>Sarkopeni</b>	↓	↓	veya ↓
<b>Ağır Sarkopeni</b>	↓	↓	↓

Sarkopeni tanısını koyabilmek için bireyin kas gücü, kas kitlesi ve fiziksel performansının saptanması gereklidir. Kas kitlesi; görüntüleme yöntemleriyle [bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)], biyoimpedans analizi, total ve parsiyel vücut potasyumu/ yağsız yumuşak doku oranı ve antropometrik ölçümler ile değerlendirilebilir. Tercihen maliyeti düşük ve kolay uygulanabilir yöntem kullanılır. Kas gücü değerlendirilmesi ise; el sıkma gücü testi, diz fleksiyon/ekstansiyon testi ve pik ekspiratuar akım ölçümü ile yapılabilir. Fiziksel

performans değerlendirilmesinde altı dakika yürüme testi, merdiven tırmanma gücü ölçümü, kısa fiziksel performans bataryası, kalk ve yürü testi, genel yürüme hızı kullanılabilir (55, 56).

### 2.3.1. Sarkopeni Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Sarkopeni gelişimini önlemek veya geciktirmek için altta yatan hastalıklar ve risk faktörleri düzeltilmelidir. Sarkopeni kadınlarda daha sık olmakla beraber genetik faktörlerin ve düşük doğum ağırlığının kas lifi sayısına, kas metabolizması üzerine etki ettiği bilinmektedir. Bu yapısal faktörlerin yanı sıra sedanter hayat, sigara, alkol, yaşla azalan hormon ve artan sitokinler, proteinden yetersiz beslenme de sarkopeni için risk oluşturmaktadır. Etiyolojide rol oynayan risk faktörleri bir tablo ile özetlenmiştir (57) (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5:** Sarkopeni Risk Faktörleri

<b>RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>YAŞLANMA SÜRECİ SONUÇLARI</b>	<b>KRONİK SORUNLAR</b>
<b>Yapısal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadın cinsiyet</li> <li>• Düşük doğum ağırlığı</li> <li>• Genetik</li> </ul>	<b>Artmış Kas Döngüsü</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artmış protein yıkımı</li> <li>• Azalmış protein sentezi</li> </ul>	<b>Psikiyatrik sorunlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kognitif Bozukluk</li> <li>• Duygudurum bozuklukları</li> </ul>
<b>Yaşam Tarzı</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnütrisyon</li> <li>• Düşük protein alımı</li> <li>• Sigara, alkol</li> <li>• Fiziksel inaktivite</li> </ul>	<b>Kas Hücre Sayısında Azalma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miyostatin artışı</li> <li>• Apoptoz artışı</li> </ul>	<b>Organ Yetmezlikleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalp yetmezliği</li> <li>• Karaciğer yetmezliği</li> <li>• Böbrek yetmezliği</li> <li>• Solunum yetmezliği</li> </ul>
<b>Yaşam Koşulları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yetersiz beslenme</li> <li>• Yatak istirahati</li> <li>• İmmobilite</li> </ul>	<b>Hormonal Disregülasyon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testesteron, östrojen ve GH, IGF-1 azalır</li> <li>• Tiroid fonksiyonları artar</li> <li>• 1,25OH Vit D azalır, PTH artar</li> <li>• İnsülin direnci artar</li> </ul>	<b>Kronik Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diyabetes mellitus</li> <li>• Osteoartrit</li> <li>• Kronik Ağrı</li> <li>• Obezite</li> </ul>
	<b>Nöromusküler değişiklikler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SSS inputunda azalma</li> <li>• Nöromusküler ayrışım</li> </ul>	<b>İlaçların katabolik etkileri</b>
	<b>Mitokondriyal Disfonksiyon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periferel vasküler akımda azalma</li> </ul>	

GH: Growth hormon, IGF-1: insülin like growth factor-1, PTH: Parathormon, SSS: Santral sinir sistemi

### 2.3.2. Kronik Hastalıklarda Enflamasyon ve Sarkopeni

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), KBH, DM gibi kronik hastalıklarda sarkopeninin süregelen bir katabolizma durumu sonucunda oluştuğunu anlamak güç değildir. Katabolizmanın oluşumunda ise kronik enflamasyon süreci kilit rol oynamaktadır. Proenflamatuvar sitokinlerde artış protein-enerji kaybına ve sonunda kas metabolizmasının katabolik döngüye girmesine sebep olur.

İskelet kası metabolizması, çok sayıda molekülün birbiri ile etkileşim halinde olduğu çeşitli sinyal yollarının oldukça kompleks bir iş birliği ile gerçekleşir. İskelet kası protein katabolizmasında ubiquitin-proteozom sistemi (UPS), kaspaz3, miyostatin ve lizozomal proteoliz yolları rol almaktadır. Sitokinlerden özellikle IL-6 ve MSTN, UPS'yi aktive ederek kaslarda protein yıkımı yapmakla suçlanmaktadır (2, 18, 58,).

#### 2.3.2.1. İnterlökin 6

IL-6; enfeksiyon, enflamasyon, rejenerasyon ve hematopoetik sistem üzerinde pleiotropik rolü olan bir mediyatördür. Hem proenflamatuvar hem de immünmodülatör etkilidir. IL-6, 212 amino asitten oluşan 21-26 kDa ağırlığında bir glikoproteindir.

İmmün ve enflamatuvar olayların odağında yer alan tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) ve IL-1'e yanıt olarak, vasküler endotelial hücreler, mononükleer fagositler, aktive T lenfositler, tümör hücreleri, astrositler, mezengial hücreler vb. tarafından sentezlenir (59). Özellikle B lenfositler ve hepatositler üzerinde etkisini gösterir. Doku hasarında sentezlenen IL-6 dolaşıma katılarak hepatositlerde akut faz proteinlerinin [C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobin gibi] sentezlenmesini sağlarken, albümin, fibronektin ve transferrinin de sentezini azaltır (60, 61). Böylelikle enflamatuvar yanıtın oluşmasını ve olgunlaşmasını sağlar.

İnterlökin 6, transforming growth faktör  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) aracılığıyla CD4<sup>+</sup> T hücrelerinden T helper 17 (Th17) farklılaşmasını sağlarken, regülatör T hücresi (Treg) farklılaşmasını inhibe eder. Th17/Treg oranı artığında immün denge bozulur, böylece otoimmün hastalıklar ve kronik enflamasyon ortaya çıkar (62).

İnterlökin 6, CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin sitotoksik T hücresine farklılaşmasına, aynı zamanda IL-21 üretiminin sağlayarak B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasıyla immünglobulinlerin üretimine neden olur. Hematopoetik sistem etkisine ek olarak megakaryositlerin olgunlaşmasını böylece trombosit artışını indükler (63).

İnterlökin 6'nın hepsidin ve çinko taşıyıcı proteinlerin sentezinde değişiklik yaparak kronik enflamasyonda anemi ve çinko eksikliğine sebep olduğu anlaşılmıştır (63,

64). Aynı zamanda osteoklast aktivasyonunu sağlayarak kemik rezorpsiyonu ve osteoporoza neden olur (65). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sentezini artırarak kronik enflamatuvar hastalıklarda (örn; romatoid artrit) ödem oluşumuna neden olur (66).

İskelet kaslarında ise IL-6 egzersizle hasarlanan kasların onarılması sürecinde rol alır, satellit hücrelerin çoğalmasını ve yeni miyosit oluşumunu destekler. Ancak anoreksi, kanser, kalp yetmezliği, KBY, edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS) gibi bazı patolojik durumlarda aşırı IL-6 sentezi müsküler atrofiye yol açar (67, 68).

### **2.3.2.2. Miyostatin**

Miyostatin, TGF-  $\beta$  süperfamilyasının bir üyesidir. Otokrin ve parakrin etki gösterir. İskelet kaslarında miyoblastlar üzerinden etki ederek negatif regülasyon yapan bir sitokindir. 375 aminoasitlik bir propeptit olarak sentez edilir. Aktif peptit hali 26 kDa ağırlığındadır (69-71).

Miyostatin, en çok iskelet kasında üretilirken, az miktarda kalp kası ve adipositlerde de üretilir. Miyostatin hücre yüzeyindeki aktivin II reseptörüne bağlanır, etkisini farklı yollar üzerinde gösterir. Smad2/Smad3 transkripsiyon faktörleri aktive olur. Aktin/mTOR yolu üzerinden miyoblast determinasyon protein (MyoD) ve miyojenin sentezini inhibe eder, böylece miyoblast farklılaşmasını engellemiş olur. Transkripsiyon faktör ailesinden Forkhead box O'nun (FoxO) fosforilasyonunu azaltır. Defosforile FoxO, UPS'yi uyararak protein degradasyonunu sağlar (72-74).

### **2.3.3. Kronik Böbrek Hastalığında Sarkopeni**

KBH'de sarkopeni sıklığını araştıran çok sayıda çalışma vardır. Bunlardan biri 2016'da Başkent Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nda yapılmış olup, 60 KBH hastası ve 60 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir tez çalışmasıdır. KBH hastalarının %35'inde, kontrol grubunun %5'inde sarkopeni saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (75). KBH'de sarkopeni KVH riskini artırarak mortalite ve morbidite üzerine etki eder (76). Görülme sıklığı fazla, morbidite ve mortalite oranı yüksek olan bir problem olması nedeniyle sarkopeniyi önleme ve tedavi etmek için çalışmalar devam etmektedir.

Üremik sarkopeni sebeplerine aşağıda kısa açıklamalarla değinilmiştir.

**Satellit hücre hasarı:** Miyofibrillerin etrafında kas hasarı sonrasında yenilenmeyi sağlayan hücreler bulunur. Bu hücreler Myo-D ile miyojenin transkripsiyon faktör salınımı yaparak miyoblast proliferasyonunu sağlar. Yapılan bir çalışmada KBY'li

farelerde Myo-D ve miyojenin salınımının azaldığı, hücre fonksiyonunun bozulduğu görülmüştür (2).

**Metabolik asidoz:** KBH’de amino asit oksidasyonu kas atrofisine neden olur. Buna ek olarak gen ekspresyonunda ve sirkülasyondaki hormon düzeylerinde değişiklik yaparak UPS aktivasyonunu sağlar, protein kaybına neden olur (2, 77).

**İştah değişikliği ve beslenme:** İştahın azalmasına neden olan leptin düzeyi, KBH’de renal klirensin azalması ile artmaktadır. İştahı az olan bu hastaların diyetlerinin kısıtlanması ve üzerine eklenen depresif duygudurum beslenmenin daha da bozulmasına neden olur. Bu hastalar protein-enerji malnütrisyonu ve kas kaybına yatkındırlar (78, 79).

**Hormonal değişiklikler:** Testosteron ve östrojen kas kitlesi ve kas gücü ile ilişkili anabolik hormonlardır. KBH’li erkeklerde testosteron eksikliği yaygındır, KBH’li kadınlarda da erken evrelerden itibaren östrojen eksikliği görülür. KBH’de azalmış klirensle bağlı prolaktin düzeyi artar, üre miktarında artış sonucunda lüteinize edici hormon sinyali inhibe olur. Östrojen replasmanı sonrasında kas kitlesinde artış olmazken, kas çapı ve kuvvetinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (58,5 9). Kas üzerine anabolik etkisi olan bir diğer hormon da büyüme hormonudur. Ancak KBH’li hastalarda büyüme hormonuna karşı direnç geliştiği görülmüştür (80).

İnsülin ve IGF-1, iskelet kasında protein sentez ve protein degradasyonunun baskılanması ile sonuçlanan bir dizi sinyalizasyonu başlatır. KBH’de hepatik üretimin azalması ve böbrekten atılımın azalmasına sekonder bağlayıcı globülinlerin artması sonucunda IGF-1 düzeyi azalır iken insülin direnci artmıştır (81). İnsülin-IGF-1 sinyal yolağının bozulması kaspaz3’ü ve UPS’yi aktive ederek protein degradasyonunu başlatır (2, 82, 83).

**5. Anjiotensin II (AT-II) düzeyinin artışı:** Renin anjiotensin sistemi, KBH’nin da içinde bulunduğu birçok katabolik durumda çalışır hale gelir. Artan AT-II düzeyi kaspaz3 yolağını aktive eder, IGF-1 düzeyini dolaşımda ve iskelet kasında azaltarak sarkopeniye katkıda bulunur (84).

**6. Enflamasyon:** KBH’nin erken dönemlerinde dahi artan proenflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IFN-  $\gamma$  vs) kaspaz3, UPS ve NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) yolaklarını aktive eder. Bu hastalarda protein metabolizması katabolik yola daha yakındır (85, 83).

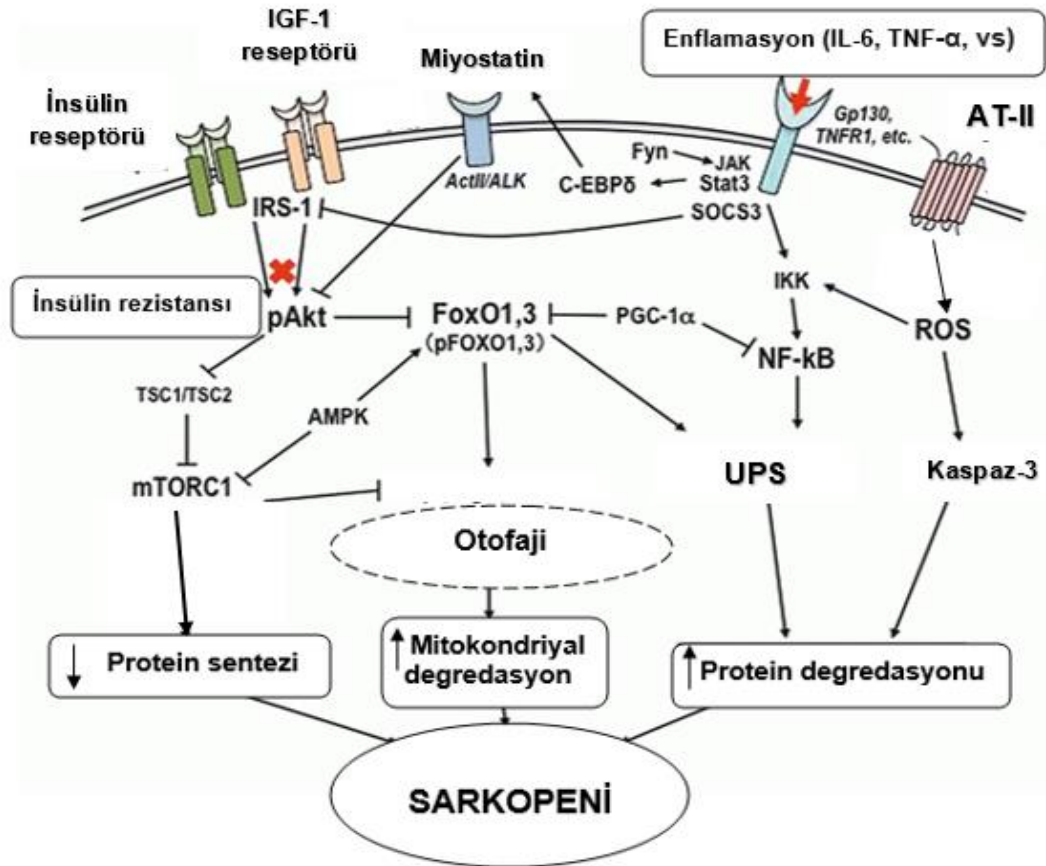
İnterlökin 6 ile ilişkili iki mekanizma tanımlanmıştır. İlki; patolojik mekanizmalarla artan AT-II düzeyi ile oluşan protein degradasyonudur. AT-II karaciğerden IL-6 sentezini artırır. Artan IL-6’ya sekonder SAA düzeyleri de artar. Bu değişikliklerle ilişkili olarak



kaslarda sitokin sinyal baskılayıcı 3 (SOCS-3) proteininin ekspresyonu artarak yüksek SOCS-3 düzeyleri elde edilir. Böylece insülin reseptör substrat (IRS-1) seviyesini azaltılır ve hücre içi insülin sinyali azalır. Bu durum kaspaz3 ve UPS aktivasyonuna neden olur (83). Ardından protein degradasyonu ve kas kaybının gerçekleşmesi ise kaçınılmazdır.

İkinci mekanizma ise IL-6 ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (Stat3) arasındaki ilişki ile açıklanmaya çalışılmıştır. KBH'de kas kaybı ile Stat3 arasında bir ilişki olduğu KBH'li hastalarda ve kemirgenlerde daha önce gösterilmiştir. IL-6, Stat3'ü aktive ederek aslında C/EBPδ (CCAAT/enhancer-binding protein δ) gen ifadesini artırır. Stat3 gen ifadesindeki değişikliklerin benzeri miyostatin geninde de oluşur. Miyostatin, aktin fosforilasyonunu azaltarak hem protein sentezini azaltır, hem de protein degradasyonuna yol açar (83). Bu mekanizmadan yola çıkarak C/EBPδ geni eksik KBY'li fareler ele alınarak yapılan çalışmada miyostatin gen ekspresyonunun azaldığı ve KBY'ye sekonder kas kaybının azaldığı görülmüştür (86).

Kronik böbrek hastalığında sarkopeniye yol açan olası patofizyolojik mekanizmalar (enflamasyon, insülin direnci, AT-II düzeyinin artması, artan miyostatin seviyesi) ve birbirleri ile olan etkileşimleri tek bir şekil içinde özetlenmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Kas Atrofinin Olası Sinyal Yolakları

### 2.3.4. Böbrek Nakli Sonrası Sarkopeni

Böbrek nakli KBY'nin en üstün tedavisi olmasına rağmen bazı komplikasyonları vardır ve KBY'de gelişen her klinik bulguyu geriye döndüremez. Sarkopeni de bunlardan biridir. Sarkopeni, organ nakli sonrası oluşabilecek kötü sonuç riskini artıran organ spesifik olmayan faktörlerden biridir (87, 88). Fonksiyon kaybı, yaşam kalitesinde azalma, frajilite, morbidite ve mortalitede artışa neden olduğu için sonuçları ciddi bir problemdir. Üstelik böbrek nakilli hastalarda daha genç yaşta ortaya çıktığını gösteren bir çalışma vardır.

Kronik böbrek hastalığında ve diğer kronik hastalıklarda sarkopeni konusu her yönüyle çok çalışılmış olmasına rağmen böbrek nakli ve sarkopeni ilişkisini irdeleyen çok az sayıda çalışma vardır, 2014 yılında yayınlanan, Nihal Özkayar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ilktir. Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nda yürütülen çalışmada %20,5 oranında sarkopeni saptanmış (8). Yaklaşık 1 yıl önce yayınlanmış bir makalede de böbrek nakilli hastalarda %20,7 sarkopeni ve %43,1 oranında presarkopeni varlığı rapor edilmiş (89). Mayıs 2018'de yayınlanan başka bir makalede ise böbrek nakilli hastalarda sarkopeni %32,8 olarak bildirilmiştir (90). Başkent Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı'nda IGF-1'in KBY'li hastalarda, böbrek nakilli hastalarda ve normal popülasyonda, kas gücü ve kas kitlesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada böbrek nakilli hastalarda sarkopeni %23,3 olarak saptanmıştır (75). Böbrek nakilli 51 hasta ile yapılan başka bir çalışmada sarkopeni %11,8, presarkopeni ise %49 oranında saptanmıştır (91).

Yakın dönem yapılan bu çalışmalar sonucunda böbrek nakilli hastalarda sarkopeni hakkında çeşitli bilgiler elde edilmiştir. Nihal Özkayar ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopeni ileri yaş ve düşük vitamin D düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (8). Sylwia Małgorzewicz ve arkadaşlarının çalışmasında nakil yapıldıktan sonra geçen süre ile sarkopeni riski arasında korelasyon olduğu görülmüştür (90). Masaaki Yanishi ve arkadaşları çalışmalarında sarkopenik ve presarkopenik nakilli hastalarda haftalık egzersiz süresinin sarkopenisi bulunmayan nakilli hastalara oranla daha kısıtlı olduğunu göstermişlerdir (89). Masaaki Yanishi ve arkadaşları 'Böbrek Nakil Alıcılarında Sarkopeni Gelişmesi İle İlişkili Faktörler' başlıklı başka bir çalışmada yaşın ve özellikle diyaliz tedavisinin uzunluğunun bağımsız değişken olarak sarkopeni veya presarkopeni ile orantılı olduğunu ortaya koymuşlardır (91).

Böbrek nakli sonrasında sarkopeni hakkındaki çalışmalar devam etmektedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Bireyler**

Araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 19.04.2017 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA17/80 olarak belirlenmiştir.

Araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde 19.04.2017 – 08.11.2017 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırma 120 böbrek nakilli hasta ve kontrol grup olarak benzer yaş aralığına sahip 40 sağlıklı birey (yapılan ön değerlendirmede örneklem hacmi ve power analiz sonucunda belirlenmiştir) üzerinde kesitsel olarak yapılmıştır. Değerlendirme aşamasında grup karşılaştırmaları ortalama kas gücü ve kitlesinin farklı olması nedeniyle kadın ve erkeklerde ayrı ayrı yapılmıştır.

Araştırma dışlanma kriterleri;

- <18 veya >60 yaş olmak,
- Böbrek nakillilerde naklin 6 aydan daha kısa süre önce yapılmış olması,
- Rejeksiyon varlığı [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülüne göre hesaplanmış GFH'nin <30 ml/dak olması],
- Malignite varlığı,
- Baskın kullanılan eli tutan artrit veya nöromusküler hastalık varlığı,
- Konjestif kalp yetmezliği ya da proteinüriye bağlı ciddi ödem varlığı,
- Pacemaker ya da protez kapak varlığı,
- Ciddi elektrolit bozukluğu,
- Son 3 ay içinde hastane yatış öyküsü varlığı,
- Aktif enflamatuvar hastalık varlığı,
- Akut hastalık döneminde olmak,
- Ölçümlere kooperasyon sağlayamamak olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet bakımından çalışma grupları ile benzer ve böbrek fonksiyonları normal bireylerden oluşturulmuştur.

#### **3.2. Yöntem**

Araştırma süresince hastanenin nefroloji polikliniğinde ayaktan muayene başvurusu olan hastalara ulaşıldı. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, kilosu, boyu, rutin nakil kontrol muayeneleri esnasında bakılan kan kreatinin, plazma potasyum, hemoglobin (hb), lökosit,

glukoz, CRP düzeyleri ile beraber DM varlığı ve immüsupresif ilaçları, nakil hastaları için posttransplantasyon süresi ve nakilli hastalarda böbrek hastalığına sebep olan hastalıkları kaydedildi.

Vücut ağırlığı ölçümü, tartı düz bir zemine konularak hastalar dikey konumda ve bireyler sabah açken, dışkılama sonrasında yapıldı. Giysi ağırlığı ise ölçülen ağırlıktan çıkarıldı. Bireylerin boyları düz bir zeminde dikey konumda stadiometre ile ölçüldü. Boy ve vücut ağırlıkları ölçüldükten sonra vücut kitle indeksleri 'vücut ağırlığı /boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)' formülüne göre hesaplandı. VKİ 25-30 arası fazla kilolu, >30 ise obez olarak kabul edildi (92).

Bireylerde bel çevresi ve karın çevresi esnemeyen 200 cm mezura yardımıyla ölçülerek kayıt altına alındı. Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından hasta açken dikey pozisyonda ölçüldü. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin önerdiği şekilde abdominal obezite tanımına göre kadınlarda bel çevresi 80 cm'nin üzeri, erkeklerde 94 cm'nin üzeri olarak belirlendi (93).

Bireylerde üst ekstremitte kol çevresi ve triceps deri kıvrım kalınlığı kayıt altına alındı. Triceps deri kalınlığı ölçümü için deri kalınlığı çap ölçeri (Holtain skinfold caliper) kullanıldı. Ölçüm birey dikey pozisyonda iken üst kol arka kesimi olekranon ve akromiyon çizgisi orta hattından yapıldı. Kol çevresi ölçümü ise aynı noktadan başlayarak esnemeyen mezura yardımı ile yapıldı ve kaydedildi.

Bireylerin el kavrama gücü öncelikle bireyin baskın olan elleri belirlenerek, her iki elden elektronik dinamometre ile ölçüldü. Ölçümler birey oturur pozisyonda iken omuz addüksiyon, dirsek 90 derece fleksiyonda ve ön kol ile bilek nötral durumda iken maksimum izometrik kontraksiyon sağlanarak yapıldı. Ölçümler 30'ar saniyelik aralarla tekrarlanarak 3 ardışık ölçümün en yüksek değeri istatistiksel analiz için kullanıldı.

Bu araştırmada düşük kas gücü, düşük kas kitlesi ve düşük yürüme hızı 'the Asia Working Group for Sarcopenia' (AWGS) tarafından belirlenen kriterler dahilinde tanımlandı (94). El kavrama kuvveti için sarkopeni değeri erkeklerde <26 kg, kadınlarda ise <17 kg olarak değerlendirildi.

Bireylerde alt ekstremitte kuvvetlerini ölçmek için 3 kez 10 metre yürüme testi yapıldı. Üç tekrarlayan yürüme testi kaydedilerek ortalaması alındı ve kaydedildi. Sarkopeni değeri her iki cinsiyet için de <0,8 m/s olarak değerlendirildi.

Biyoelektrik impedans insan vücuduna alternatif akım uygulanması ve bu elektrik akımının iletilmesine karşı başlıca hücre dışı doku tarafından oluşturulan direncin ölçümü

ilkesine dayanır. Ölçümlerde Fresenius marka BCM cihazı (Frezenius) kullanıldı. Ölçümler 8 saatlik gece açlığı sonrası sabah supin pozisyonda, kollar ve bacaklar abdüksüyonda iken yapıldı. Bireylerin sağ el ve ayak sırtına; bilekler ve metakarpofalangial ve metatarsofalangial eklemlerin 1'er cm proksimaline olmak üzere toplam 4 elektrot yapıştırılarak toplam vücut suyu, hücre dışı su miktarı, sıvı yükü, yağ kitlesi, yağsız kitle, kas kitlesi biyoelektrik impedans vektör analizi yöntemi ile ölçüldü.

Kas kitlesi ölçüldükten sonra AWGS önerisine göre sarkopeni değerlendirmesi kas kitle indeksi 'kas kitlesi/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)' formülü kullanılarak hesaplandı. Sarkopeni değeri erkeklerde <7,0 kg/m<sup>2</sup> ve kadınlarda <5,7 kg/m<sup>2</sup> olarak değerlendirildi.

Bireylerden alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra isme göre ayrılarak -20 derecede muhafaza edildi. Örneklerin toplanması tamamlandıktan sonra bireylerin serum örnekleri oda ısısına getirilerek, IL-6 düzeyi DIAsource marka (lot: 161115/1) insan IL-6 kiti ile in vitro kantitatif ölçümü için immünoenzimatik analiz ile; miyostatin düzeyi ise Sunredbio marka (lot:201-12-0404) insan miyostatin ELİSA kiti ile çift antikorlu sandviç prensibine dayanılarak, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bilim Dalı'nda ölçüldü.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur.

Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Simirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için ise Student's T Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 120'si böbrek nakil hastası, 40'ı sağlıklı olmak üzere toplam 160 birey incelenmiştir. İncelenen böbrek nakil hastalarının 56'sı (%46,7) kadın, 64'ü (%53,3) erkek iken kontrol grubu olarak adlandırılan sağlıklı bireylerin ise 19'u (%47,5) kadın, 21'i (%52,5) erkektir. Çalışma grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,927$ ).

Bundan sonraki bölümde kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirilmiş olup böbrek nakil hastaları ve kontrol grubu çalışma grupları olarak kabul edilmiştir.

Kadınlarda ve erkeklerde çalışma grupları arasında yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (her grup için de  $p>0,05$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Kadınlarda ve Erkeklerde Çalışma Grupları Arasında Yaş Dağılımı

<i>KADIN</i>	<b>Böbrek Nakli (n=56)</b>	<b>Kontrol (n=19)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	41,4±12,6	38,7±8,7	0,506
<i>ERKEK</i>	<b>Böbrek Nakli (n=64)</b>	<b>Kontrol (n=21)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	40,2±10,1	38,4±9,3	0,750

Yaş “ortalama±standart sapma” şeklinde sunulmuştur

Böbrek nakli hastalarının cinsiyetlerine göre etyolojileri, nakil süreleri ve vericileri açısından dağılım Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Kadın böbrek nakil hastalarının %23,2’sinin etyolojisinde bilinmeyen nedenler rol oynarken, %25’inin etyolojisi HT, %14,3’ünün glomerülonefrit (GN), %8,9’unun ürolojik nedenler, %10,7’sinin nefrolitiazis, %5,4’ünün tübülointerstisyel nefrit (TİN), %1,8’inin polikistik böbrek hastalığı (PKBH), %5,4’ünün piyelonefrit, %3,6’sının ailevi akdeniz ateşi (AAA) ve %1,8’inin diğer nedenlerdir. Kadın böbrek nakil hastalarının ortanca nakil süresi 6 (1-27) yıldır (Tablo 4.2).

Erkek böbrek nakil hastalarının ise %15,6’sının etyolojisinde bilinmeyen nedenler rol oynarken, %17,2’sinin etyolojisi HT, %23,4’ünün GN, %12,5’inin ürolojik nedenler, %7,8’inin nefrolitiazis, %3,7’sinin DM, %4,7’sinin PKBH, %1,6’sının piyelonefrit, %3,1’inin genetik nedenler, %1,6’sının AAA ve %7,8’inin diğer nedenlerdir. Erkek böbrek nakilli hastaların ortanca nakil süresi 6 (1-19) yıldır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Böbrek Nakli Grubunda Cinsiyete Göre Etyoloji ve Nakil Süresinin Dağılımı

<i>BÖBREK NAKLİ GRUBU</i>	<b>KADIN (n=56)</b>	<b>ERKEK (n=64)</b>
<b>Etyoloji</b>		
Bilinmeyen	13 (23,2)	10 (15,6)
Hipertansiyon	14 (25,0)	11 (17,2)
Glomerülonefrit	8 (14,3)	15 (23,4)
Ürolojik	5 (8,9)	8 (12,5)
Nefrolitiazis	6 (10,7)	5 (7,8)
Diyabetes Mellitus	0	4 (3,7)
Tübülointerstisyel Nefrit	3 (5,4)	0
Polikistik Böbrek Hastalığı	1 (1,8)	3 (4,7)
Piyelonefrit	3 (5,4)	1 (1,6)
Genetik	0	2 (3,1)
AAA	2 (3,6)	1 (1,6)
Diğer	1 (1,8)	5 (7,8)
<b>Nakil Süresi (yıl)</b>	<b>6 (1-27)</b>	<b>6 (1-19)</b>

Etyoloji değişkenleri “sayı (sütun yüzdesi)”, Transplantasyon Süresi ise “ortanca (min-maks)” şeklinde sunulmuştur

Kadın böbrek nakli hastalarının %23,2’sinde DM tanısı mevcut iken kontrol grubunun %26,3’ünde mevcuttur. Çalışma grupları arasında kadın hastalarda DM varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,765$ ) (Tablo 4.3).

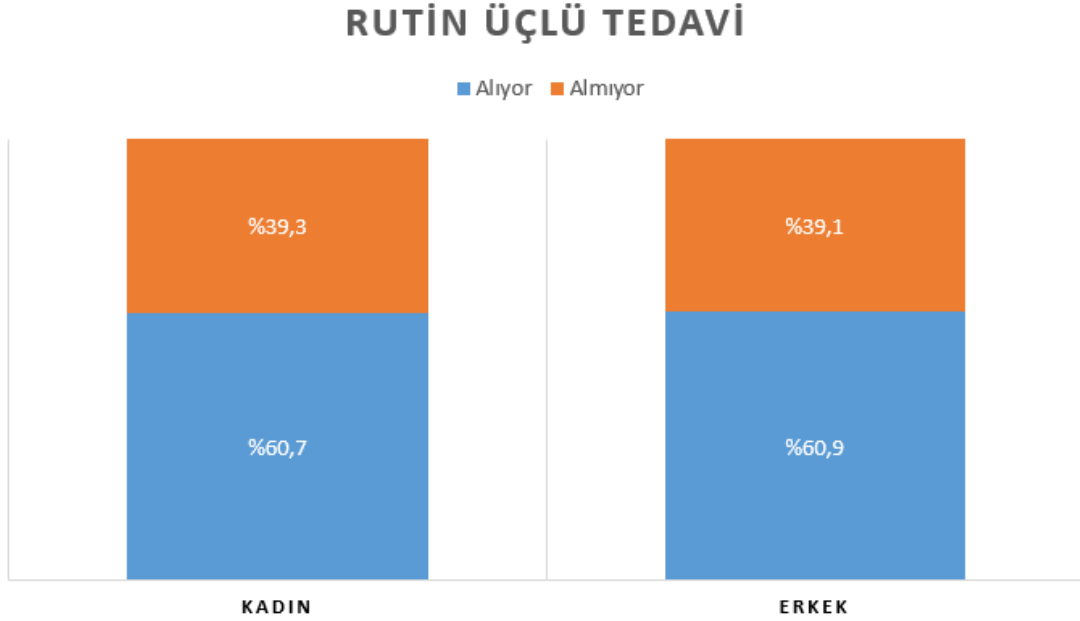
Erkek böbrek nakli hastalarının %20,3’ünde DM tanısı mevcut iken kontrol grubunun %14,3’ünde mevcuttu. Çalışma grupları arasında erkek hastalarda DM varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,750$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Kadınlarda ve Erkeklerde Çalışma Grupları Arasında DM Varlığının Dağılımı

<i>KADIN</i>	<b>Böbrek Nakli (n=56)</b>	<b>Kontrol (n=19)</b>	<b>p</b>
	n (%)	n (%)	
<b>Diyabetes mellitus</b>			
Var	13 (23,2)	5 (26,3)	0,765
Yok	43 (76,8)	14 (73,7)	
<i>ERKEK</i>	<b>Böbrek Nakli (n=64)</b>	<b>Kontrol (n=21)</b>	<b>p</b>
	n (%)	n (%)	
<b>Diyabetes mellitus</b>			
Var	13 (20,3)	3 (14,3)	0,750
Yok	51 (79,7)	18 (85,7)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Kadın böbrek nakli hastalarının %60,7'si (n=34) rutin üçlü tedavi alırken %39,3'ü (n=22) diğer tedavileri almaktadır. Erkek böbrek nakli hastalarının ise %60,9'u (n=39) rutin üçlü tedavi alırken, %39,1'i (n=25) diğer tedavileri almaktadır (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Cinsiyete Göre Böbrek Nakli Grubunda Rutin Üçlü Tedavi Alma Durumunun Dağılımı

Kadınlarda çalışma grupları arasında antropometrik ölçümleri, kas gücü ve yürüme testi sonuçlarının dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında kadınların bel çevresi, karın çevresi, kol kas gücü ve yürüme testi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Böbrek nakli grubunda yer alan kadın bireylerin bel ve karın çevresi ile yürüme testi sonucu kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir. Diğer taraftan çalışma grupları arasında kadınların vücut kitle indeksi, kol çevresi, yağ kitlesi ve kas kitlesi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.4).



**Tablo 4.4.** Kadınlarda Çalışma Grupları Arasında Antropometrik Ölçümler, Kas Gücü ve Yürüme Testi Sonuçlarının Dağılımı

<i>KADIN</i>	<b>Böbrek Nakli</b>		<b>Kontrol</b>		<b>P</b>
	<b>n</b>	<b><math>\bar{X}\pm S</math> (min-maks)</b>	<b>n</b>	<b><math>\bar{X}\pm S</math> (min-maks)</b>	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	56	27,8±6,9 (17,5-47,7)	19	25,7±3,8 (17,9-30,8)	0,401
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	56	87,2±15,9 (60-130)	19	77,7±8,9 (64-100)	<b>0,002</b>
<b>Karın Çevresi (cm)</b>	56	92,4±16,3 (66-138)	19	82,7±11,9 (64-104)	<b>0,020</b>
<b>Kol Çevresi (cm)</b>	56	26,5±4,1 (20-36)	19	25,8±3,5 (20-33)	0,545
<b>Kol Kas Gücü (kg)</b>	56	22,3±7,2 (6,4-41,0)	19	26,7±5,0 (18,4-35,6)	<b>0,016</b>
<b>Yürüme Testi (saniye)</b>	56	8,8±2,0 (5,0-16,0)	19	6,8±0,7 (6,0-8,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Yağ Kütlesi (kg)</b>	56	22,8±11,5 (3,7-53,7)	19	22,7±8,3 (6,5-38,4)	0,991
<b>Kas Kütlesi (kg)</b>	56	42,8±4,9 (33,4-57,7)	19	42,1±1,8 (39,8-44,7)	0,417

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma

Erkeklerde çalışma grupları arasında antropometrik ölçümler, kas gücü ve yürüme testi sonuçlarının dağılımı Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında erkeklerin bel ve karın çevresi, kol kas gücü ve yürüme testi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Böbrek nakli grubunda yer alan hastaların bel çevresi, karın çevresi ve yürüme testi sonucu kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken kol kas gücü ve kas kütlesi değerleri anlamlı olarak düşüktür (Tablo 4.5).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında erkek hastaların VKİ, kol çevresi ve yağ kütlesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Erkeklerde Çalışma Grupları Arasında Antropometrik Ölçümler, Kas Gücü ve Yürüme Testi Sonuçlarının Dağılımı

ERKEK	Böbrek Nakli		Kontrol		p
	n	$\bar{X}\pm S$	n	$\bar{X}\pm S$	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	64	26,6±3,9 (18,4-35,9)	21	25,8±3,7 (18,1-31,2)	0,444
Bel Çevresi (cm)	64	94,2±11,0 (75-118)	21	87,1±8,9 (72-103)	<b>0,009</b>
Karın Çevresi (cm)	64	98,1±11,1 (78-124)	21	89,8±9,9 (72-107)	<b>0,003</b>
Kol Çevresi (cm)	64	27,2±3,1 (21-35)	21	28,1±2,7 (24-33)	0,224
Kol Kas Gücü (kg)	64	37,6±9,6 (11,0-60,1)	21	48,6±11,0 (27,9-76,2)	<b>&lt;0,001</b>
Yürüme Testi (saniye)	64	7,3±1,2 (5,0-11,5)	21	6,5±0,8 (5,5-7,5)	<b>0,003</b>
Yağ Kütlesi (kg)	64	17,4±7,7 (3,5-39,9)	21	15,8±6,2 (3,8-25,0)	0,410
Kas Kütlesi (kg)	64	58,3±7,7 (44,8-77,6)	21	62,5±6,1 (50,9-75,5)	<b>0,027</b>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma

Kadınlarda çalışma grupları arasında laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 4.6'da sunulmuştur. Çalışma grupları arasında kadınların glukoz, CRP, lökosit ve EGFH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Böbrek nakli grubunda yer alan kadın hastaların glukoz, CRP ve lökosit değerleri kontrol grubundaki sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak yüksek iken EGFH değerleri anlamlı olarak düşüktür.

Diğer taraftan çalışma grupları arasında kadın hastaların potasyum, albümin ve hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Kadınlarda Çalışma Grupları Arasında Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

KADIN	Böbrek Nakli		Kontrol		p
	n	$\bar{X}\pm S$ (min-maks)	n	$\bar{X}\pm S$ (min-maks)	
Glukoz (mg/dL)	56	97,5±22,6 (70-191)	19	86,2±11,6 (73-117)	<b>0,028</b>
Potasyum (mmol/L)	56	4,25±0,41 (3,3-5,3)	19	4,21±0,35 (3,4-5,0)	0,847
Albümin (g/dL)	56	4,17±0,44 (2,98-4,91)	19	4,24±0,16 (4,00-4,32)	0,580
CRP (mg/L)	56	8,43±5,18 (0,1-24,2)	19	2,18±2,26 (0,2-8,0)	<b>0,022</b>
Hemoglobin (g/dL)	56	12,4±1,9 (9,0-18,9)	19	12,8±1,1 (9,8-14,5)	0,237
Lökosit (/L)	56	8910,7±2951,7 (3340-11300)	19	6513,7±1251,8 (3580-9290)	<b>&lt;0,001</b>
EGFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	56	67,8±25,1 (41-119)	19	106,6±10,5 (81-125)	<b>&lt;0,001</b>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma

Erkeklerde çalışma grupları arasında laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında erkeklerin albümin, hb, lökosit ve EGFH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Böbrek nakli grubunda yer alan erkek hastaların lökosit ve albümin değerleri kontrol grubundaki sağlıklı erkeklerden anlamlı olarak yüksek iken hb ve EGFH değerleri anlamlı olarak düşüktür.

Diğer taraftan çalışma grupları arasında erkeklerin glukoz, potasyum ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Erkeklerde Çalışma Grupları Arasında Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

ERKEK	Böbrek Nakli		Kontrol		p
	n	$\bar{X}\pm S$ (min-maks)	n	$\bar{X}\pm S$ (min-maks)	
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	64	98,9 $\pm$ 20,4 (77-165)	21	93,0 $\pm$ 6,6 (83-107)	0,768
<b>Potasyum (mmol/L)</b>	64	4,17 $\pm$ 0,43 (3,4-5,3)	21	4,19 $\pm$ 0,27 (3,8-4,7)	0,602
<b>Albümin (g/ dL)</b>	64	4,21 $\pm$ 0,46 (2,54-4,97)	21	4,0 $\pm$ 0,34 (3,83-4,73)	<b>0,046</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	64	5,01 $\pm$ 6,4 (0,10-19,0)	21	2,22 $\pm$ 2,18 (0,1-9,17)	0,225
<b>Hemoglobin (g/ dL)</b>	64	13,5 $\pm$ 1,7 (8,4-17,1)	21	15,1 $\pm$ 1,0 (12,5-17,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lökosit (/L)</b>	64	8133,9 $\pm$ 1766,5 (4010-10780)	21	7001,0 $\pm$ 1102,3 (5050-9350)	<b>0,016</b>
<b>EGFH (ml/dk/1,73 m2)</b>	64	65,9 $\pm$ 20,1 (43-125)	21	103,2 $\pm$ 15,9 (74-129)	<b>&lt;0,001</b>

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma

Cinsiyete göre çalışma grupları arasında MSTN ve IL-6 değerlerinin dağılımı Tablo 4.8’de sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında hem kadınların hem de erkeklerin IL-6 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Böbrek nakli grubundaki hem kadınların hem de erkeklerin IL-6 değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir.

Diğer taraftan çalışma grupları arasında hem kadınların hem de erkeklerin MSTN değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Cinsiyete Göre Çalışma Grupları Arasında MSTN ve IL-6 Değerlerinin Dağılımı

		<b>Böbrek Nakli</b>		<b>Kontrol</b>		<b>p</b>
		<b>n</b>	<b>Medyan (IQR)</b>	<b>n</b>	<b>Medyan(IQR)</b>	
<b>IL-6</b> (pg/mL)	<b>Kadın</b>	56	37,5 (46,6)	19	16,3(13,80)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Erkek</b>	64	60,12 (66,21)	21	20,13 (12,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>MSTN</b> (ng/L)	<b>Kadın</b>	56	1026,25 (919)	19	1196,1 (1020,20)	0,751
	<b>Erkek</b>	64	708 (706)	21	874,7 (1200)	0,915

IQR: Interquartiel Range

Kadınlarda çalışma gruplarının kendi içinde IL-6 ile kas gücü değerleri ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişki Tablo 4.9’da sunulmuştur.

Böbrek nakli grubunda yer alan kadın hastaların IL-6 değeri ile kas gücü değerleri, yürüme testi ve antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kontrol grubunda yer alan kadın sağlıklı bireylerde ise; IL-6 değeri ile VKİ ( $r=0,52$ ), bel çevresi ( $r=0,50$ ) ve kol çevresi ( $r=0,55$ ) arasında pozitif yönde, orta düzeyde; IL-6 değeri ile yürüme testi sonucu ( $r= -0,61$ ) arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0,05$ ), IL-6 değeri ile diğer kas gücü değerleri ve antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Kadınlarda Çalışma Gruplarının Kendi İçinde IL-6 ile Kas Gücü Değerleri, Yürüme Testi ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki

KADIN		IL-6	
		Böbrek Nakli	Kontrol
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	r	0,052	0,517
	p	0,702	<b>0,023</b>
Bel Çevresi (cm)	r	0,153	0,499
	p	0,260	<b>0,030</b>
Karın Çevresi (cm)	r	0,204	0,425
	p	0,131	0,070
Kol Çevresi (cm)	r	0,082	0,551
	p	0,550	<b>0,014</b>
Kol Kas Gücü (kg)	r	-0,104	-0,004
	p	0,446	0,986
Yürüme Testi (saniye)	r	0,157	-0,614
	p	0,258	<b>0,005</b>
Yağ Kütlesi (kg)	r	0,090	0,432
	p	0,516	0,065
Kas Kütlesi (kg)	r	0,111	-0,022
	p	0,423	0,930

r: Spearman korelasyon katsayısı

Erkeklerde çalışma gruplarının kendi içinde IL-6 ile kas gücü değerleri, yürüme testi ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişki Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Böbrek nakli grubunda yer alan erkek hastaların IL-6 değeri ile kas gücü değerleri, yürüme testi ve antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10).

Kontrol grubunda yer alan erkek sağlıklı bireylerde de IL-6 değeri ile diğer kas gücü değerleri, yürüme testi ve antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Erkeklerde Çalışma Gruplarının Kendi İçinde IL-6 ile Kas Gücü Değerleri, Yürüme Testi ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki

ERKEK	IL-6		
		Böbrek Nakli	Kontrol
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	r	-0,066	0,266
	p	0,602	0.243
Bel Çevresi (cm)	r	0,066	0.280
	p	0.610	0.218
Karın Çevresi (cm)	r	0.022	0.217
	p	0.866	0.345
Kol Çevresi (cm)	r	0.083	0.047
	p	0.516	0.839
Kol Kas Gücü (kh)	r	0.001	0.103
	p	0.992	0.658
Yürüme Testi (saniye)	r	0.143	0.005
	p	0.284	0.982
Yağ Kütlesi (kg)	r	0.048	0.051
	p	0.719	0.825
Kas Kütlesi (kg)	r	-0.014	0.407
	p	0.918	0.067

r: Spearman korelasyon katsayısı

Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların “kol kas gücü, yürüme testi, kas kütlesi” değerleri cinsiyete göre düzeltilerek, kas kitle indeksi hesaplanmış, belirlenen değerlere dayanarak hastalar “sarkopeni durumuna” göre gruplandırılmıştır.

Çalışma grupları arasında cinsiyete göre düzeltilmiş sarkopeni durumunun dağılımı Tablo 4.11’de sunulmuştur.

Böbrek nakli hastalarının %26,7’sinde sarkopeni mevcut iken kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin %5’inde sarkopeni mevcuttur. Çalışma grupları arasında sarkopeni durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,004). Böbrek nakli grubunda yer alan hastalar içinde sarkopeni olanların yüzdesi kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Çalışma Grupları Arasında Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Sarkopeni Durumunun Dağılımı

	Böbrek Nakli	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
<b>Sarkopeni</b>			
Var	32 (26,7)	2 (5,0)	<b>0,004</b>
Yok	88 (73,3)	38 (95,0)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

Böbrek nakli grubunda cinsiyete göre düzeltilmiş sarkopeni durumları arasında antropometrik ölçümlerin, hemodinamik ve kas gücü parametrelerinin dağılımı Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Böbrek nakli hastalarından sarkopenisi olanlarla olmayanlar arasında hemoglobin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Sarkopenisi olan böbrek nakli hastalarının hb değerleri sarkopenisi olmayan böbrek nakli hastalarından anlamlı olarak düşüktür.

Diğer taraftan böbrek nakli hastalarının sarkopeni durumları arasında, VKİ, bel çevresi, karın çevresi, kol çevresi, yağ kitlesi, kas kitlesi, glukoz, potasyum, albümin, CRP, lökosit ve EGFH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Böbrek Nakli Grubunda Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Sarkopeni Durumları Arasında Antropometrik Ölçümlerin ve Kas Gücü Parametrelerinin Dağılımı

Böbrek Nakli Grubu	Sarkopeni				p
	Yok		Var		
	n	$\bar{X}\pm S$ (min-maks)	n	$\bar{X}\pm S$ (min-maks)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	88	26,9±5,3 (17,5-47,7)	32	27,6±6,1 (19,0-42,5)	0,849
Bel Çevresi (cm)	88	90,7±13,8 (60-130)	32	91,6±14,4 (65-120)	0,740
Karın Çevresi (cm)	88	95,0±13,9 (66-138)	32	96,6±14,5 (73-128)	0,587
Kol Çevresi (cm)	88	27,1±3,5 (20-36)	32	26,2±3,9 (20-34)	0,234
Yağ Kütlesi (kg)	88	19,9±9,8 (3,5-53,7)	32	20,3±10,9 (3,7-51,6)	0,919
Kas Kütlesi (kg)	88	51,7±9,9 (33,8-76,8)	32	48,5±10,3 (33,4-77,6)	0,064
Glukoz (mg/dL)	88	96,6±18,9 (70-164)	32	102,7±26,9 (76-191)	0,422
Potasyum (mmol/L)	88	4,2±0,4 (3,5-5,3)	32	4,3±0,5 (3,3-5,3)	0,235
Albümin (g/dL)	88	4,2±0,4 (3,0-5,0)	32	4,1±0,6 (2,5-4,8)	0,105
CRP (mg/L)	88	5,7±10,3 (0,1-19,8)	32	9,0±12,2 (0,2-24,2)	0,321
Hemoglobin (g/dL)	88	13,2±2,0 (8,4-18,9)	32	12,5±1,5 (9,4-15,2)	<b>0,047</b>
Lökosit (/L)	88	8513,2±2468,4 (3419-11300)	32	8437,8±2895,4 (3340-10780)	0,974
EGFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	88	68,7±21,6 (41-125)	32	61,4±24,3 (42-112)	0,104

$\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart sapma

Böbrek Nakli Grubunda Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Sarkopeni Durumları Arasında MSTN ve IL-6 Değerlerinin Dağılımı Tablo 4.13'te sunulmuştur.

Böbrek nakli olan hastalardan sarkopenisi olan ve olmayanlar arasında MSTN ve IL-6 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Böbrek Nakli Grubunda Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Sarkopeni Durumları Arasında MSTN ve IL-6 Değerlerinin Dağılımı

Böbrek Nakli Grubu	Sarkopeni				p
	Yok		Var		
	n	medyan (IQR)	n	medyan (IQR)	
MSTN (ng/L)	88	711,0 (768)	32	1076,6 (734,4)	0,081
IL-6 (pg/mL)	88	47,7 (60,8)	32	51,0 (68,8)	0,678

IQR: Interquartiel Range



Erkek ve kadın çalışma gruplarında IL-6 ve MSTN değerleri arasında herhangi bir korelasyon (Spearman's rho, sırasıyla  $p=0,576$  ve  $p=0,354$ ) saptanmamıştır.

Böbrek nakli grubunda cinsiyete göre düzeltilmiş sarkopeni durumları arasında DM varlığının ve rutin üçlü tedavi alma durumlarının dağılımı Tablo 4.14'te sunulmuştur.

Sarkopenisi olan böbrek nakli hastalarının %31,2'sinde DM mevcut iken sarkopenisi olmayan böbrek nakli hastalarının %18,2'sinde mevcuttu. Sarkopenisi olan ve olmayan böbrek nakli hastaları arasında DM varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,124$ ) (Tablo 4.14).

Sarkopenisi olmayan böbrek nakli hastalarının %60,2'si rutin üçlü tedavi alırken %39,8'i diğer tedavileri almaktadır. Sarkopenisi olan böbrek nakli hastalarının ise %62,5'i rutin üçlü tedavi alırken %37,5'i diğer tedavileri almaktadır. Sarkopenisi olan ve olmayan böbrek nakli hastaları arasında rutin üçlü tedavi alma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,822$ ) (Tablo 4.14)

**Tablo 4.14** Böbrek Nakli Grubunda Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Sarkopeni Durumları Arasında DM Varlığının ve Rutin Üçlü Tedavi Alma Durumlarının Dağılımı

Böbrek Nakli Grubu	Sarkopeni		p
	Yok (n=88)	Var (n=32)	
	n (%)	n (%)	
<b>Diyabetes mellitus</b>			
Var	16 (18,2)	10 (31,2)	0,124
Yok	72 (81,8)	22 (68,8)	
<b>Rutin Üçlü Tedavi</b>			
Alıyor	53 (60,2)	20 (62,5)	0,822
Diğer	35 (39,8)	12 (37,5)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi

## 5. TARTIŞMA

Sarkopeni böbrek nakilli hastalarda benzer yaştaki normal popülasyona göre daha sık görülmektedir ve sarkopeni multifaktöriyel şekilde gelişmektedir. İleri yaş, malignite, organ yetmezlikleri, fiziksel aktivite azlığı, protein alım yetersizlikleri, obezite vb. durumların sonucunda gelişir. Malignite, organ yetmezlikleri ve kronik hastalıkların ortak noktası kronik enflamasyondur. Bu hastalıklarda enflamasyon ve sarkopeni ilişkisi iyi bilinmektedir, böbrek nakli sonrasında ise sarkopeni-enflamasyon ilişkisi merak konusudur.

Çalışmamıza yön veren, kronik hastalıklardaki sarkopeni risk faktörlerinin ve patofizyolojisinin böbrek nakilli hastalarda da benzer olduğu fikridir. Nakil sonrasında iki ucu keskin bıçak olarak tanımlayabileceğimiz immüsupresyon tedavisi ile, enflamasyon mümkün olduğunca baskılanmış ancak yine de devam eden bir durumdur. Enflamasyonun tetiklediği kas katabolizmasında IL-6 ve MSTN kilit noktalarda rol oynayan sitokinlerdir.

Yaptığımız araştırma literatürde böbrek nakilli hastalarda IL-6 ve MSTN düzeyinin sarkopeniyle ilişkisini karşılaştıran ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz temel sonuç; böbrek nakilli hastalarda belirli bir düzeyde enflamasyonun devam ettiği ancak bunun sarkopeniye anlamlı düzeyde bir katkıda bulunmadığıdır.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer olan böbrek nakilli hastalar ile sağlıklı bireyler cinsiyetlerin kas gücünde farklılıklar oluşturmasından ötürü kadın ve erkek olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Cinsiyetleri aynı olan gruplarda böbrek nakilli hastalar ve sağlıklı bireyler arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışmamızda böbrek nakilli hastaların KBY etyolojilerinde HT ve GN'in en sık olduğu görüldü. Türk Nefroloji Derneği'nin 2016 Registry verilerinde ise ilk neden HT, ikinci neden DM ve üçüncü neden GN olarak rapor edilmiştir (26). 2016 Registry verilerinde etyolojide ikinci sırada yer alan DM bizim çalışmamızda son sıralarda yer almaktadır. Bu uyumsuzluğun sebebi, KBY etyolojisi aslında DM olup biyopsi ile patoloji tanısı bulunmaması sonucunda bu hastaların çalışmamızda etyolojisi bilinmeyenler içinde yer alması olabilir.

Diyabetes mellitus sarkopeniye sebep olan kronik hastalıklardan biridir. Bu nedenle kas gücü ve sarkopeni değerlendirilmesinde fark oluşturabilir. Çalışmamızda kadın ve erkek her iki grupta da böbrek nakilli hastalar ve kontrol sağlıklı grup arasında DM dağılımı açısından istatistiksel olarak benzerdir.

Böbrek nakilli hastaların aldığı immüsupresyon rejimlerine bakıldığında klasik üçlü immüsupresif tedavi kadınlarda %60,7 oranında, erkeklerde %60,9 oranında uygulanmaktadır. KDIGO kılavuz önerisi de ilk tercih olarak klasik üçlü immüsupresif tedavinin kullanılması doğrultusundadır (28).

Gruplar arasında antropometrik ölçümler karşılaştırıldığında VKİ, kol çevresi ve yağ kitlesi değerleri açısından aralarında anlamlı fark olmamasına rağmen böbrek nakilli hastalarda sağlıklı kontrol gruba göre bel ve karın çevresi ölçümü istatistiksek olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Her iki cinsiyet içinde bel çevresi ortalama değerinin abdominal obezite sınırının üzerinde olduğu izlenmiştir. Bu durum böbrek nakilli hastalarda yağ kitlesinin karın çevresinde yoğunlaştığını, bu hastaların abdominal obeziteye daha yatkın olduğunu düşündürmektedir. Abdominal obeziteye nakil sonrası kullanılan ilaçların (özellikle glukokortikoidler) sebep olabilir.

Çalışmamızda böbrek nakilli hastalar ve sağlıklı bireyler laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında potasyum düzeyi açısından anlamlı fark izlenmemiştir ( $p<0,05$ ). Kas gücünü etkilememesi açısından önemlidir. Böbrek nakilli hastalarda glukoz, CRP ve özellikle lökosit düzeyi sağlıklı bireylere göre yüksek, hemoglobin düzeyi ise düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Böbrek nakilli hastalarda gösterilen lökosit yüksekliği glukokortikoid kullanımına sekonder olabilir. Glukoz yüksekliği de nakil sonrası kullanılan glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörleri nedeni ile diyabetik nakil hastalarında glukoz regülasyonun bozulmasından kaynaklanabilir (95, 96). Anemi ise böbrek nakli sonrası sık görülen komplikasyonlardan biridir (97).

Yaptığımız çalışmada sarkopeni prevalansı cinsiyete göre düzeltildikten sonra böbrek nakilli hastalarda %26,7, sağlıklı polpülasyonda %5 olarak raporlanmıştır. Böbrek nakilli hastalarda yapılan çalışmalarda prevalans %11,8-32,8 arasında değişiklik göstermektedir (8, 75, 89-91). Masaaki Yanishi ve arkadaşlarının böbrek nakilli sarkopenik hastalarda fiziksel aktivite değerlendirmesi için yaptığı çalışma 58 nakilli hasta üzerinde yapılmıştır. Farklı olarak antropometrik değerlendirmede DEXA kullanılmıştır. Hastaların ortalama yaşı  $46,6\pm 12,7$  ve sarkopeni oranı %20,7'dir (89). Bizim çalışmamızda böbrek nakilli hastaların ortalama yaşı 40-41'dir. Bir diğer çalışma Nihal Özkayar ve arkadaşlarının böbrek nakilli 166 hastada sarkopeni değerlendirilmesi için yaptığı araştırmadır. Sarkopeni tanısı için sadece el kavrama gücü kullanılmıştır. Yaş ortalaması  $37,9\pm 11,9$  olup sarkopeni oranı %20,5'tir (8). Dolayısı ile bizim çalışmamızdan elde edilen prevalans diğer çalışmalara göre biraz daha yüksektir. Bunun sebebi, sarkopeni tanısında

kullanılan yöntemlerin ve bu yöntemlerden elde edilen sonuçların kesme noktalarının farklılık göstermesi olabilir.

Çalışmamızda böbrek nakilli sarkopenisi olan ve olmayan hastalar arasında bakılan antropometrik ölçümler ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında yalnızca hb değerleri arasında anlamlı fark görüldü ( $p<0,05$ ). Böbrek nakilli sarkopenik hastalarda hb değeri daha düşüktür. Anemi böbrek nakli sonrasında sık karşılaşılan klinik durumlardan biridir ve aneminin sarkopeni ile olan ilişkisi düşük hemoglobin seviyelerinin kas gücü ölçümlerinde azalma meydana getirmesine bağlanmıştır (98, 99).

Kronik böbrek hastalarında GFH 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> altında kademeli olarak azalırken sarkopeninin buna ters oranda arttığı gösterilmiştir (100, 101). Böbrek nakilli sarkopenisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında laboratuvar değerlerinde dikkati çeken nokta gruplar arasında EGFH değerleri açısından anlamlı fark görülmemesidir ( $p>0,05$ ). Greft böbreğin fonksiyonu tamamen normal değildir ve GFH genellikle 40-60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> arasındadır. Böbrek nakilli hastalarda yapılan ve GFH parametresi çalışılan diğer sarkopeni çalışmalarında da böyle bir ilişki belirlenmemiştir.

Çalışmamızın ilgili parametrelerinden olan IL-6 düzeyleri böbrek nakilli hastalarda kontrol gruba göre istatistiksel düzeyde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu durum düşündüğümüz gibi enflamasyonun nakil sonrasında devam ettiğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızın ilgili diğer parametresi MSTN düzeyleri açısından böbrek nakilli hastalarda kontrol gruba göre herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). IL-6 ve MSTN düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Bu durumun nedeni MSTN düzeylerinin enflamasyondan dışında başka mekanizmalarla yönetilmesi olabilir. Literatürde böbrek nakilli hastalarda MSTN düzeyi çalışılan tek araştırma Öznur Kal ve arkadaşları tarafından böbrek nakil alıcılarında miyostatinin indüklediği kas atrofisi ve IGF-1 sinyal yolağı arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Yapılan çalışmada plazma MSTN düzeyi ile IGF-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon ( $p:0,033$ ), el kavrama gücü ile arasında negatif korelasyon ( $p:0,039$ ) kas kitlesi ile negatif korelasyon ( $p:0,008$ ) olduğu belirlenmiştir. MSTN düzeyi, IGF-1 seviyesinin bağımsız belirleyicisi olarak tespit edilmiştir (102). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda 2015'ten yapılan 'Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Serum Miyostatin Düzeyi ve Kas Kitlesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi' başlıklı uzmanlık tezinde KBY'li 140 hasta değerlendirilmiş, MSTN düzeyi ve kas kitlesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (103).

Böbrek nakilli sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalarda değerlendirilen IL-6 düzeyi, MSTN düzeyi, DM varlığı ve rutin üçlü tedavi alma durumları arasında fark gösterilememiştir ( $p<0,05$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın temel kısıtlılıklarından biri tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Diğer kısıtlılığın hasta sayısının az olması olduğu söylenebilir. Ek olarak miyostatin bağlayıcı proteinlerinin ve reseptör aktivitesinin ölçülememesi bir diğer kısıtlılıktır.

Sonuç olarak; böbrek nakilli hastalarda kronik enflamasyon devam etmektedir. Enflamasyon göstergesi olarak IL-6 ile sarkopeni ilişkisi gösterilemediğinden, mevcut kronik enflamasyonun sarkopeniye nakilli hastalarda katkısı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sarkopeni durumu, hastada morbidite ve mortalite riskini, dolaylı olarak sağlık maliyetlerini artırması nedeniyle tedavi edilmesi veya engellenmesi gereken bir komplikasyondur. Şu anda mevcut herhangi bir farmakoterapi yoktur. Ancak bu konuda miyostatin üzerinden gelişen kas kaybını engellemek için gen terapisi, myostatin inhibitörleri vs. üzerinde çalışılmaktadır.

Sarkopeni hakkında böbrek nakilli hastalarda literatürde yeterince çalışma yoktur. Multifaktöriyal bu sendromun araştırılması gereken pek çok yönü vardır. Bu nedenle böbrek nakilli hastalarda sarkopeninin aydınlatılması için yeni çalışmaların yapılması gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 5: 253–259, 2014.
2. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 10: 504, 2014.
3. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Vanesa Pérez-Gómez M, Mahillo I, Egido J, Ortiz A, Carrero JJ. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrologia* 33: 495-505, 2013.
4. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Rosales L, Levin NW, Mitch WE, HEMO Study Group. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney international* 65: 1408-1415, 2004.
5. Verzola D, Procopio V, Sofia A, Villaggio B, Tarroni A, Bonanni A, Mannucci I, De Cian F, Gianetta E, Saffioti S, Garibotto G. Apoptosis and myostatin mRNA are upregulated in the skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *Kidney international* 79: 773-782, 2011.
6. Arthur ST, Cooley ID. The effect of physiological stimuli on sarcopenia; impact of Notch and Wnt signaling on impaired aged skeletal muscle repair. *Int J Biol Sci* 8: 731, 2012.
7. Ju CR, Chen RC. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* 106:102-108, 2012.
8. Özkayar N, Altun B, Halil M, Kuyumcu ME, Arık G, Yeşil Y, Yıldırım T, Yılmaz R, Arıoğul S, Turgan C. Evaluation of sarcopenia in renal transplant recipients. *Nephrology monthly* 6: e20055, 2014.
9. Kempeneers G, Noakes TD, van Zyl-Smit R, Myburgh KH, Lambert M, Adams B, Wiggins T. Skeletal muscle limits the exercise tolerance of renal transplant recipients: effects of a graded exercise training program. *Am J Kidney Dis* 16: 57-65, 1990.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; Chapter 1: Definition and classification of CKD". *Kidney International Supplements* 3: 19-62, 2013.
11. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41: 1-2, 2003.
12. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçi A, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 26:1862-1871, 2010.
13. Widmer B, Gerhardt RE, Harrington JT, Cohen JJ. Serum electrolyte and acid base composition: the influence of graded degrees of chronic renal failure. *Archives of internal medicine* 139: 1099-1102, 1979.
14. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 51: 1226-1232, 2002.
15. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney international* 39: 169-183, 1991.
16. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Primary care: Clinics in office practice* 35: 329-344, 2008.
17. Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WM. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging* 12: 433-450, 2008.

18. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting—the role of the ubiquitin–proteasome pathway. *NEJM* 335:1897-1905, 1996.
19. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, İközler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, Mitch WE, Price SR, Wanner C, Wang AY, Ter Wee P. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of Renal Nutrition* 23: 77-90, 2013.
20. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, İközler TA, Kaysen G, Lindholm B. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney international* 73: 391-398, 2008.
21. Mohan A, Jenkins K. (Ed.). *Kronik Böbrek Hastalığı (Evre 1-3) Uygulama Kılavuzu*. İstanbul, Golden Medya, 2007.
22. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 9: 2135-2141, 1998.
23. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 270: 1339-1343, 1993.
24. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Williams L, Berling DP. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 24: 59-64, 1994.
25. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *NEJM* 344: 726-731, 2001.
26. Süleymanlar G, Ateş K, Sezer S. *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2016*. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2017.
27. Wong W, Venetz JP, Tolckoff-Rubin N, Pascual M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 80: 289-296, 2005.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9: S1, 2009.
29. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, De Ligny BH, Touchard G, Moulin B, Le Pogamp P, Reigneau O. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant* 2: 48-56, 2002.
30. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 331: 810, 2005.
31. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko Š, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *NEJM* 357: 2562-2575, 2007.
32. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, Metzger R, Shield III C, Rocher L, Scandling J, Sorensen J. Randomized trial of tacrolimus (prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 69: 834-841, 2000.



33. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, Li Z, Ohyama C, Sato K, Suzuki T, Habuchi T, Kato T. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation* 78: 1182-1187, 2004.
34. Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, Becquemont L, Schlageter MH, Cassinat B, Beaune P, Legendre C, Thervet E. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 14: 1889-1896, 2003.
35. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, Le Guillou AC, Yakoub-Agha I, Dharancy S, Noel C, Vantyghem MC. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet journal of rare diseases* 10: 136, 2015.
36. Hricik DE, Almawi WY, Strom TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 57: 979-989, 1994.
37. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, Wainright JL, Haynes CR, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK. OPTN/SRTR 2016 annual data report: kidney. *Am J Transplant* 18: 18-113, 2018.
38. Allison AC, Eugui EM, Sollinger HW. Mycophenolate mofetil (RS-61443): mechanisms of action and effects in transplantation. *Transplantation Reviews* 7: 129-139, 1993.
39. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaitte L, Moal MC, Mondragon-Ramirez GA, Kothari J, Polinsky MS, Meier-Kriesche HU. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *NEJM* 374: 333-343, 2016.
40. Koçak H. Posttransplant Erken Dönem Medikal Komplikasyonlar. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri (Türkmen A)*. 1. Baskı. Ankara, Türk Nefroloji Derneği, 59-64, 2016.
41. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1545-1549, 2001.
42. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 7: 158-165, 1996.
43. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 43: 1071-1081, 2004.
44. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney international* 53: 217-222, 1998.
45. Badiou S, Cristol JP, Mourad G. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Current diabetes reports* 9: 305-311, 2009.
46. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 6: 357-363, 2006.
47. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, Woodworth TG, Brennan DC. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 3: 590-598, 2003.
48. Weisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1300-1313, 2006.
49. Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, Martin LP, Olgaard K. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients—a review. *Am J Nephrol* 28: 246-253, 2008.
50. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, Kausz AT. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 3: 1426-1433, 2003.

51. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 296: 2823-2831, 2006.
52. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of Nutrition* 127: 990-991, 1997.
53. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *The Journal of Nutrition Health and Aging* 12: 452, 2008.
54. Kuyumcu ME. Sarkopenik yaşlı hastalarda ultrasonografik olarak kas mimarisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2014.
55. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing* 39: 412-423, 2010.
56. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing* 43:748-759, 2014.
57. Sökmen ÜN, Dişçigil G. Yaşlılıkta sarkopeni. *Jour Turk Fam Phy* 8: 49-54, 2017.
58. Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WM. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging* 12: 433-450, 2008.
59. Kato K, Yokoi T, Takano N, Kanegane H, Yachie A, Miyawaki T, Taniguchi N. Detection by in situ hybridization and phenotypic characterization of cells expressing IL-6 mRNA in human stimulated blood. *The Journal of Immunology* 144: 1317-1322, 1990.
60. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical journal* 265: 621, 1990.
61. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 86: 1243-1254, 1995.
62. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *European journal of immunology* 40: 1830-1835, 2010.
63. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of clinical investigation* 113:1271-1276, 2004.
64. Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, Blanchard RK, Aydemir TB, Knutson MD, Ganz T, Cousins RJ. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102: 6843-6848, 2005.
65. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, Ciliberto G, Rodan GA, Costantini F. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *The EMBO journal* 13: 1189-1196, 1994.
66. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, Nishimoto N. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 48: 1521-1529, 2003.
67. Belizário JE, Fontes-Oliveira CC, Borges JP, Kashiabara JA, Vannier E. Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. *Springerplus* 5: 619, 2016.

68. Baltgalvis KA, Berger FG, Pena MM, Davis JM, Muga SJ, Carson JA. Interleukin-6 and cachexia in Apc Min/+ mice. *American journal of physiology-Regulatory, integrative and comparative physiology* 294: 393-401, 2008.
69. Lee SJ. Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 20: 61-86, 2004.
70. Langley B, Thomas M, Bishop A, Sharma M, Gilmour S, Kambadur R. Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating MyoD expression. *Journal of Biological Chemistry* 277: 49831-49840, 2002.
71. Thomas M, Langley B, Berry C, Sharma M, Kirk S, Bass J, Kambadur R. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *Journal of Biological Chemistry* 275: 40235-40243, 2000.
72. Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL. Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. *The international journal of biochemistry & cell biology* 45: 2333-2347, 2013.
73. Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han HQ, Zhou X, Song Y, Min H, Wang X, Du J, Mitch WE. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *The FASEB Journal* 25: 1653-1663, 2011.
74. Lee SW, Dai G, Hu Z, Wang X, Du J, Mitch WE. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol* 15: 1537-1545, 2004.
75. Yıldırım S. Böbrek nakilli hastalarda, normal popülasyonda ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum insülin benzeri büyüme faktörü-1, kas gücü ve kas kitlesi arasındaki ilişkilerin karşılaştırması. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2016.
76. Souza VA, Oliveira DD, Mansur HN, Fernandes NM, Bastos MG. Sarcopenia in chronic kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology* 37: 98-105, 2015.
77. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *The Journal of clinical investigation* 97: 1447-1453, 1996.
78. Sharma K, Considine RV. The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney international* 53: 1483-1487, 1998.
79. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 37: 66-70, 2001.
80. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 23: 41-48, 2008.
81. Tönshoff B, Blum WF, Mehls O. Insulin-like growth factors (IGF) and IGF binding proteins in children with chronic renal failure. *Progress in Growth Factor Research* 6: 481-491, 1995.
82. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease-. *The American journal of clinical nutrition* 91: 1128-1132, 2010.
83. Thomas SS, Mitch WE. Mechanisms stimulating muscle wasting in chronic kidney disease: the roles of the ubiquitin-proteasome system and myostatin. *Clinical and experimental nephrology* 17: 174-182, 2013.
84. Song YH, Li Y, Du J, Mitch WE, Rosenthal N, Delafontaine P. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. *The Journal of clinical investigation* 115: 451-458, 2005.
85. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nature reviews Drug discovery* 14: 58, 2015.

86. Zhang L, Pan J, Dong Y, Tweardy DJ, Dong Y, Garibotto G, Mitch WE. Stat3 activation links a C/EBP $\delta$  to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell metabolism* 18: 368-379, 2013.
87. Englesbe MJ. Quantifying the eyeball test: sarcopenia, analytic morphomics, and liver transplantation. *Liver Transplantation* 18: 1136-1137, 2012.
88. Hook JL, Lederer DJ. Selecting lung transplant candidates: where do current guidelines fall short? *Expert review of respiratory medicine* 6: 51-61, 2012.
89. Yanishi M, Tsukaguchi H, Kimura Y, Koito Y, Yoshida K, Seo M, Jino E, Sugi M, Kinoshita H, Matsuda T. Evaluation of physical activity in sarcopenic conditions of kidney transplantation recipients. *International urology and nephrology* 49: 1779-1784, 2017.
90. Malgorzewicz S, Woloszyk P, Chamienia A, Debska-Slizien A. The prevalence of sarcopenia in kidney transplant recipients. In *Nephrology Dialysis Transplantation* 1:1585-1585, 2018.
91. Yanishi M, Kimura Y, Tsukaguchi H, Koito Y, Taniguchi H, Mishima T, Fukushima Y, Sugi M, Kinoshita H, Matsuda T. Factors associated with the development of sarcopenia in kidney transplant recipients. In *Transplantation proceedings* 1: 288-292, 2017.
92. Pi-Sunyer XF. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. *Obes Res* 6: 51-210, 1998.
93. Metabolik Sendrom Çalışma Gurubu. *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. 1'inci baskı, Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009.
94. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association* 15: 95-101, 2014.
95. Hjeltnes J, Hartmann A, Kofstad J, Stenström J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose Intolerance After Renal Transplantation Depends Upon Prednisolone Dose And Recipient Age. *Transplantation* 64: 979-983, 1997.
96. Ost L, Tyden G, Fehrman I. Impaired glucose tolerance in cyclosporine-prednisolone-treated renal graft recipients. *Transplantation* 46: 370-372, 1988.
97. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sanchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2: 429-435, 2002.
98. Cesari M, Penninx BW, Lauretani F, Russo CR, Carter C, Bandinelli S, Atkinson H, Onder G, Pahor M, Ferrucci L. Hemoglobin levels and skeletal muscle: results from the InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 59: 249-254, 2004.
99. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society* 52: 719-724, 2004.
100. Tufan A, Tufan F, Akpınar TS, İlhan B, Bahat G, Karan MA. Low glomerular filtration rate as an associated risk factor for sarcopenic muscle strength: is creatinine or cystatin C-based estimation more relevant? *The Aging Male* 20: 110-114, 2017.
101. Zhou Y, Hellberg M, Svensson P, Höglund P, Clyne N. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3–5. *Nephrol Dial Transplant* 33: 342-348, 2017.

102. Kal Ö, Demirci BG, Uyanik S, Orazbayev G, Tatal E, Sezer S. Myostatin induced muscle atrophy and its relation with IGF1 signaling in renal transplant recipients. In Nephrol Dial Transplant 1: 586-587, 2018.
103. Koyun D. Kronik hemodiyaliz hastalarında serum myostatin düzeyi ve kas kitlesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2015.