

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



**BAŞARILI RENAL TRANSPLANTASYON
UYGULANAN HASTALARDA OSTEOPENİ,
OSTEOPOROZ VE FRAKTÜR PREVALANSI VE TEDAVİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Işıl Mert

Ankara – 2005

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



**BAŞARILI RENAL TRANSPLANTASYON
UYGULANAN HASTALARDA OSTEOPENİ,
OSTEOPOROZ VE FRAKTÜR PREVALANSI VE TEDAVİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Işıl Mert

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nur Turhan

Ankara – 2005

Proje No: KA 03/46

TEŞEKKÜR

Bize çağdaş tüm çalışma olanaklarını sağlayan hocamız Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, değerli hocam FTR Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıdvan ÖZKER ve Öğretim Üyesi Prof. Dr. M. Nafiz AKMAN başta olmak üzere, Doç. Dr. Nur TURHAN'a, Doç. Dr. Metin KARATAŞ'a, Doç. Dr. Seyhan SÖZAY'a, Doç. Dr. Şehri AYAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Meral BAYRAMOĞLU'na

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet HABERAL ve Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Hamdi KARAKAYALI'ya, Doç. Dr. Gökhan MORAY'a, Doç. Dr. Aydın DALGIÇ'a, Doç. Dr. Remzi EMİROĞLU'na

Tezimin sosyal yapı analizlerinde destek ve katkısından dolayı Hacettepe Üniversitesi Türkiyat Araştırmaları Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. M. Cihat ÖZÖNDER'e ve tezin okuma ve düzeltmelerinde yardımcı olan Öğretim Görevlisi Dr. Erdal AKSOY'a

Tezimi yürütmemde desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Nur TURHAN'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Eftal YÜCEL'e ve Yrd. Doç. Dr. Turan ÇOLAK'a ve Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. İclal IŞIKLAR'a

Birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma ve hastane personeline,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Son zamanlarda transplantasyon tıbbında ve immünsupresif tedavide görülen gelişmeler sonucunda greft alıcıların sayısı ve yaşam süresi belirgin olarak artmıştır. Ancak bu başarı ile birlikte kas-iskelet sistemini de etkileyen geç komplikasyonların oranı artmaktadır. Başarılı renal transplantasyon uygulanan hastalarda pretransplant kemik hastalığına neden olan faktörlerin çoğu düzelse de immünsupresif tedavi gibi yenileri ortaya çıkar. Böylece renal greft alıcılarında yüksek oranda persistan sekonder hiperparatiroidizm, posttransplant osteoporoz, simetrik kemik ağrısı sendromu, spontan femur başı nekrozu ve mineral metabolizma bozuklukları görülmektedir.

Renal transplant alıcılarında gelişen osteoporoz bugüne dek pek çok çalışmada incelenmiştir. Ancak komplikasyonu olan fraktürler konusunda bilgiler hala yetersizdir. Öte yandan, yerleşmiş osteoporozu olan renal greft alıcılarında klinik pratiğinde uygulanabilecek tedavi protokolleri oluşturulmamıştır. Posttransplant osteoporoz tedavisi konusunda birkaç çalışma yapılmıştır ancak yetersiz sayıda hastanın incelenmesi ve/veya kontrollü olmamaları nedeniyle etkin olamamışlardır. Ayrıca literatürde ulaşılabildiği kadarı ile, farklı tedavi protokollerinin karşılaştırıldığı kapsamlı çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamız başarılı renal transplantasyon uygulanan hastalarda osteopeni, osteoporoz ve fraktür prevalansını ve etkileyen faktörleri araştıran, aktif fizik tedavi programına ilave olarak antirezorptif ajanlardan bifosfonat ve kalsitoninin kalsiyum ve inaktif D vitamini takviyesi ile birlikte ve sadece kalsiyum ve inaktif D vitamini takviyesinin kemik kaybı ve döngüsü üzerinde etkilerini büyük hasta gruplarında araştıran ve bu 3 tedavi protokolünü karşılaştıran bugüne dek yapılmış ilk kapsamlı, randomize, prospektif çalışmadır.

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Hastanesi Organ Transplantasyonu Bölümünde 1977-2003 yılları arasında başarılı renal transplantasyon uygulanmış ve greft fonksiyonları normal olan toplam 76 hasta alınmıştır. Tüm hastaların kemik mineral dansitometresi çekilerek osteopeni ve osteoporoz prevalansı saptanmıştır. Yan torakal ve lumbosakral grafileri çekilerek vertebral fraktür, hastalar sorgulanarak da periferik fraktür prevalansı belirlenmiştir. Kemik yapım belirteçlerinden serumda osteokalsin ve ALP, yıkım belirteçlerinden idrarda DPD ve açlık idrar kalsiyum seviyeleri ölçülerek kemik döngü hızı araştırılmıştır. Transplantasyondan sonra kemik metabolizmasını etkileyen faktörlerden hasta yaşı, vücut-kitle indeksi, transplantasyondan sonra geçen süre, kronik böbrek hastalığı süresi, gün başına düşen ve kümülatif dozları, gün başına düşen ve kümülatif

siklosporin A dozları ve gün başına düşen ve kümülatif glukokortikoid takrolimus dozları, greft fonksiyon parametreleri (serumda BUN ve kreatinin), kalsiyum- fosfat metabolizma parametreleri (serumda Ca, P, ALP) ve PTH'nın etkileri araştırılmıştır. Tüm hastalara 6 ay süreyle günde 30 dakika yürüyüşten ve vertebral deformitesi olanlara postüral egzersizlerden oluşan aktif fizik tedavi programı verilmiştir. Hastalar ayrıca 3 gruba ayrılarak 6 ay süreyle farmakolojik tedavi almışlardır: Grup A (aktif tedavi grubu, n=25 hasta) günde 400 IU inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum ile birlikte haftada bir gün 70 mg dozunda alendronat kullanmıştır. Grup B'ye (aktif tedavi grubu, n=26 hasta) günde 400 IU inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum ve 200 IU intranasal kalsitonin verilmiştir. Grup C ise (kontrol profilaksi grubu, n=25 hasta) sadece günde 400 IU inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum kullanmıştır.

Sonuçlarımız değerlendirildiğinde renal greft alıcılarında osteopeni prevalansı % 89.33, osteoporoz prevalansı % 45.33, fraktür prevalansı ise % 69.74 olarak saptanmıştır. Kemik kaybının en fazla lomber vertebra bölgesini etkilediği ve renal transplantasyonlu hastaların % 77.33'nün steroid osteoporozunun tedavi kriterlerine göre yüksek kırık riski grubunda olarak bifosfonat tedavisine ihtiyaç duyduğu ortaya çıkmıştır. En sık osteoporotik kırık lokalizasyonunun aksiyel iskelet olduğu, torakal ve/veya lomber vertebral kırık prevalansının % 67.11, periferik kırık prevalansının ise % 13.16 olup en sık ayakta görüldüğü saptanmıştır. Avasküler nekroz prevalansının % 6.75 olduğu ve kalçada ortaya çıktığı gözlenmiştir. Periferik fraktür saptanan renal transplantasyonlu hastalarda kümülatif ve gün başına düşen glukokortikoid dozları, avasküler nekroz görülenlerde ise kronik böbrek hastalığı süreleri ve kümülatif glukokortikoid dozları daha yüksek bulunmuştur. Renal transplant alıcılarında hasta yaşı, vücut-kitle indeksi, transplantasyondan sonra geçen süre, kronik böbrek hastalığı süresi, kümülatif steroid dozu, kümülatif siklosporin dozu, serum kreatinin, serum alkalen fosfataz ve serum albuminin kemik kitlesi üzerinde etkili olan parametreler oldukları tespit edilmiştir. Bunlardan vücut-kitle indeksinin lomber vertebra ve femur bölgesinde kemik kitlesi üzerinde olumlu etkisi; transplantasyondan sonra geçen sürenin, kronik böbrek hastalığı süresinin, kümülatif steroid dozunun, kümülatif siklosporin dozunun, yüksek serum kreatinin ve düşük serum albumin düzeylerinin femur bölgesinde kemik kitlesi üzerinde olumsuz etkisi; yüksek serum ALP seviyelerinin ise lomber kemik kitlesi üzerinde olumsuz etkisi gözlenmiştir. Transplantasyondan sonra geç dönemde renal greft alıcılarında kemik yapım belirteçlerinden serumda osteokalsin ve ALP yanısıra yıkım belirteçlerinden idrarda DPD seviyelerinin normalden yüksek olduğu, hiperparatiroidizm

ve yüksek kemik döngüsünün hakim olduğu saptanmıştır. Altı ay süreyle aktif fizik tedavi programı eşliğinde alendronatla veya intranasal kalsitoninle birlikte D vitamini ve kalsiyum kullanan renal transplant alıcılarında lomber kemik kitlesinin arttığı, sadece D vitamini ve kalsiyum kullananlarda ise lomber vertebra ve femur bölgesinde kemik kaybının önlenildiği görülmüştür. Ayrıca alendronat ile birlikte D vitamini ve kalsiyum kullanan hastalarda ve sadece D vitamini ve kalsiyum kullanan greft alıcılarında kemik döngü hızının azaldığı saptanmıştır. Alendronat ve kalsitonin tedavisi serumda kalsiyum düzeylerinin düşmesi, PTH düzeylerinin yükselmesi ile sonuçlanmıştır. Renal transplant alıcılarında günde 400 IU inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyumun tek başına veya antirezorptif ajanlardan oral alendronat veya nazal kalsitoninle birlikte kullanımının rahat tolere edildiği ve güvenli olduğu görülmüştür. Ayrıca alendronatın haftalık kullanım şeklinin günlük kullanım şekli kadar etkili olduğu ve daha rahat tolere edildiği, inaktif D vitaminin de aktif D vitamini kadar etkili olup yan etki insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak, başarılı renal transplantasyon uygulanan hastalarda osteopeni, osteoporoz ve fraktür prevalansları yüksektir, trabeküler kemik kaybı ve vertebral fraktürler daha ön plandadır. Kemik kitlesini etkileyen en önemli parametrelerin yaş, vücut-kitle indeksi, transplantasyondan sonra geçen süre, kronik böbrek hastalığı süresi, kümülatif steroid dozu, kümülatif siklosporin dozu, serum kreatinin ve serum alkalin fosfatazdır. Geç dönem renal greft alıcılarında da yüksek kemik döngü hızı ve hiperparatiroidizm hakimdir. Günlük fizik tedavi programı eşliğinde antirezorptif ajanlardan alendronat ve nazal kalsitonin kemik kitlesini arttırmakta, inaktif D vitamini ve kalsiyum takviyesi ise kemik kaybını önlemektedir. Her 3 tedavi protokolü de kemik döngü hızını baskılamakta ancak önceden var olan hiperparatiroidizmi agra ve edebilmektedir. Tedavi edici etkisi en belirgin olan farmakolojik ajan alendronattır. Her 3 tedavi protokolü de renal greft alıcıları için güvenli, kolay kullanılır ve rahat tolere edildir.

Anahtar sözcükler: renal transplantasyon, osteoporoz, alendronat, kalsitonin, vitamin D.

ABSTRACT

Recent developments in transplant medicine and improvements of immunosuppressive therapy have led to a significant increase of patient number and survival. Parallel to that success however long term complications often affecting also the musculoskeletal system are becoming more frequent. Although majority of the factors predisposing to pretransplant bone disease recover in patients undergoing successful renal transplantation, there are still other factors as immunosuppressive therapy which newly arise. As a result a high prevalence of persistent secondary hyperparathyroidism, post-transplant osteoporosis, symmetric bone pain syndrome, spontaneous femoral head necrosis and disturbances of mineral metabolism is observed in renal graft recipients.

Osteoporosis in renal graft recipients has been evaluated in a number of studies till yet. But the information about fractures which are its major complications is still scarce. On the other hand, there are still no treatment protocols which can be applied in the clinical practice on renal graft recipients suffering from osteoporosis. Some attempts have been made to evaluate treatment opportunities of post-transplant osteoporosis in renal graft recipients but they lacked power because of the limited number of patients included and/or the uncontrolled design of the studies. Also large studies comparing different treatment protocols are still lacking. In this context our study is the first large, randomized and prospective evaluation of the prevalence and contributing factors of osteopenia, osteoporosis and fractures in patients underwent successful renal transplantation; concentrating on the effect of pharmacological therapy with the antiresorptive agents bisphosphonate and calcitonin in conjunction with supplementation of inactive vitamin D and calcium and complemented with active physical therapy program or the solitary effect of this supplementation and physical therapy on bone loss and bone turnover, and drawing attention to the comparison of these 3 treatment protocols in large groups of patients.

This study evaluated 76 patients who underwent successful renal transplantation in the Transplantation Department of the Başkent University through 1977-2003 and who had normal graft functions. All patients were evaluated with bone mineral densitometry and prevalence of osteopenia and osteoporosis was determined. Vertebral fracture prevalence was investigated on thoracic and lumbar spine lateral radiographs and knowledge about peripheral fractures was obtained by interviewing the patients. Bone turnover rate was investigated by measuring the levels of serum bone formation markers (osteocalcin and

ALP) and bone resorption markers (fasting urinary calcium and DPD). Age of the patient, BMI, posttransplantation period, duration of chronic renal failure, cumulative and daily glucocorticoid, cyclosporine A and tacrolimus doses, graft functions parameters (serum BUN and creatinine), calcium-phosphate metabolism parameters (serum Ca, P, ALP) and PTH were investigated as factors affecting bone metabolism after transplantation. During the study period all patients were subjected to an active physical therapy program consisting of 30 minutes daily walk and postural exercises for patients with vertebral deformities. The patients were randomly assigned to one of the 3 groups and received pharmacological therapy for 6 months: Group A (active treatment group, n=25 patients) was treated with 400 IU inactive vitamin D and 600 mg elementary calcium daily and 70 mg of alendronate weekly. Group B (active treatment group n=26 patients) was prescribed 400 IU inactive vitamin D, 600 mg elementary calcium and 200 IU calcitonin nasal spray daily. Group C (control prophylaxis group, n= 25) received only 400 IU inactive vitamin D and 600 mg elementary calcium daily.

The evaluation of our results demonstrated that the prevalence of osteopenia in renal graft recipients is % 89.33, prevalence of osteoporosis is % 45.33 and prevalence of fractures is % 69.74. The effect of bone loss is mostly pronounced in lumber region and according to the treatment criteria of steroid osteoporosis %77.33 of renal transplant recipients are at high risk of fracture and are candidates for biphosphonate therapy. Most frequent localisation of the osteoporotic fractures is axial skeleton and the prevalence of thoracic and/or lumber vertebral fractures is % 67.11; the prevalence of peripheral fractures is % 13.16, the foot being the most frequent localization. The prevalence of avascular necrosis was established to be % 6.75 and the only affected region was femoral head. The cumulative and daily glucocorticoid doses were higher in renal graft recipients with peripheral fractures; and patients with avascular necrosis had longer periods of chronic renal failure and higher cumulative glucocorticoid doses. Patient's age, BMI, the period after transplantation, duration of chronic renal failure, cumulative steroid dose, cumulative dose of cyclosporine, serum creatinine, serum ALP and serum albumin were the parameters affecting bone mass in renal transplant patients. BMI was demonstrated to have a positive impact on bone mass in lumber vertebral and femoral regions; the posttransplantation period, duration of chronic renal failure, cumulative dose of steroid, cumulative cyclosporine dose, high serum creatinine and low serum albumin levels had a negative effect on bone mass in femoral region; high serum ALP level was recognized to have a negative effect on bone mass in lumber region. In the late period after

transplantation levels of bone formation markers (serum osteocalcin and ALP) and bone resorption markers (urinary DPD) were demonstrated to be high and the predominant bone abnormalities were high bone turnover and hyperparathyroidism. Lumbar bone mass was shown to increase after 6 months of pharmacological treatment with alendronate or intranasal calcitonin in renal transplant recipients supplemented with vitamin D and calcium and receiving active physical therapy program and the solitary effect of vitamin D and calcium supplementation was prevention of bone loss in lumbar and femoral regions. Bone turnover rates decreased in patients using alendronate, vitamin D and calcium and in graft recipients using only vitamin D and calcium. Alendronate treatment and calcitonin treatment resulted a decrease in serum calcium levels and increase in PTH levels. Supplementation with inactive vitamin D and elementary calcium in doses of 400 IU and 600 mg respectively and treatment with the antiresorptive agents oral alendronate or nasal calcitonin were shown to be well tolerated, easy to use and safe for renal transplant recipients. The weekly usage form of alendronate was seen to be more comfortable and to have the same efficacy as the daily usage form; inactive vitamin D was also shown to be as effective as active vitamin D and to have less side effects.

As a result, the prevalences of osteopenia, osteoporosis and fractures are high in recipients after successful renal transplantation, trabecular bone loss and vertebral fractures being mostly pronounced. The parameters shown to have an effect on bone mass are patient's age, BMI, posttransplantation period, period of chronic renal disease, cumulative steroid dose, cumulative cyclosporine dose, serum creatine and serum ALP levels. High bone turnover and hyperparathyroidism are predominant in the late period after transplantation. Pharmacological treatment with the antiresorptive agents alendronate or nasal calcitonin in conjunction with daily active physical therapy program for 6 months increases bone mass whereas inactive vitamin D and calcium supplementation prevents bone loss. All three treatment protocols decrease the high bone turnover but may aggravate the preexisting hyperparathyroidism. The pharmacological agent with the most pronounced effect on bone mass and turnover in renal transplant recipients is alendronate. All three treatment protocols are safe, well tolerated and easy to use for renal graft recipients.

Key words: renal transplantation, osteoporosis, alendronate, calcitonin, vitamin D.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| İÇ KAPAK | ii |
| ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER | iv |
| ABSTRACT, KEY WORDS | vii |
| İÇİNDEKİLER | x |
| KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ | xii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xv |
| TABLolar DİZİNİ | xvi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | |
| 2.1. Osteoporoz ve Fraktür | |
| 2.1.1 Osteoporoz ve Fraktür Terimlerinin Tanımı ve Epidemiyolojisi | 4 |
| 2.1.2 Patogenez | 9 |
| 2.1.3 Osteoporoz Tipleri | 13 |
| 2.1.4 Osteoporozun ve Fraktürün Risk Faktörleri | 15 |
| 2.1.5 Osteoporoz ve Osteoporotik Fraktürün Radyolojik Teşhisi | 18 |
| 2.1.6 Osteoporozun Biyokimyasal Belirteçleri | 19 |
| 2.1.7 Osteoporoz ve Osteoporotik Fraktürlerin Önlenmesi | 22 |
| 2.1.8 Yerleşmiş Osteoporozun Tedavisi | 23 |
| 2.2. Renal Osteodistrofi | |
| 2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığının Neden Olduğu Kemik Değişiklikleri | 28 |
| 2.2.2 Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı | 31 |
| 2.2.3 Düşük Döngülü Kemik Hastalığı | 33 |
| 2.2.4 Renal Osteodistrofinin Histolojik Özellikleri | 34 |
| 2.2.5 Renal Osteodistrofinin Tedavisi | 36 |
| 2.3. Renal Transplantasyon ve Osteoporoz | |
| 2.3.1 Renal Transplant Alıcılarında Kemik ve Mineral Metabolizması ve Kas-İskelet Sistemi Komplikasyonları | 39 |
| 2.3.2 Steroid Kullanımına Bağlı Osteoporoz | 44 |
| 2.3.3 Kalsinörin-Kalmodulin Fosfataz İnhibitörlerinin Kullanımına Bağlı Osteoporoz | 54 |
| 2.3.4 Renal Transplant Alıcılarında Kemik Histolojik Özellikleri | 57 |
| 2.3.5 Renal Transplant Alıcılarında Osteopeni ve Osteoporozun Klinik Özellikleri ve Sıklıkları | 61 |

| | |
|--|-----|
| 2.3.6 Transplantasyon Osteoporozunun Risk Faktörleri | 63 |
| 2.3.7 Renal Transplant Alıcılarında Osteoporotik Fraktürlerinin Sıklığı, Risk Faktörleri ve Lokalizasyonu | 66 |
| 2.3.8 Osteoporozun ve Osteoporotik Fraktürlerin Transplantasyondan Önce Önlenmesi ve Tedavisi | 69 |
| 2.3.9 Osteoporozun ve Osteoporotik Fraktürlerin Transplantasyondan Sonra Önlenmesi ve Tedavisi | 73 |
| 3. HASTALAR VE YÖNTEM | |
| 3.1 Hastalar | 86 |
| 3.2 Çalışma Protokolü | 86 |
| 3.3 İmmüsupresyon | 87 |
| 3.4 Biyokimyasal ölçümler | 88 |
| 3.5 Kemik yoğunluğu ölçümü | 90 |
| 3.6 Vertebral kırıkların değerlendirilmesi | 91 |
| 3.7 Osteoporozun ve fraktürün risk faktörlerinin analizi | 91 |
| 3.8 Hasta gruplarına uygulanan ilaçların etki mekanizmaları ve verilmiş biçimleri | 92 |
| 3.9 İstatistiksel Değerlendirme | 93 |
| 3.10 Sosyal yapı içerisinde sağlık sosyal kurumunun değerlendirilmesi | 93 |
| 4. BULGULAR | |
| 4.1 Hastalar | 94 |
| 4.2 Osteopeni ve osteoporoz prevalansı | 96 |
| 4.3 Fraktür prevalansı | 98 |
| 4.4 Osteoporozla ilişkili parametrelerin ve risk faktörlerinin analizi | 100 |
| 4.5 Biyokimyasal ölçümler | 103 |
| 4.6 Kemik mineral dansite ölçümleri | 109 |
| 4.7 Sosyal yapı bulguları | 115 |
| 5. TARTIŞMA | 119 |
| 6. SONUÇLAR | 161 |
| 7. KAYNAKLAR | 165 |
| 8. EKLER | 181 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-------------|--|
| ACTH | Adrenokortikotropik Hormon |
| 1,25(OH)2D3 | 1,25dihidroksi vitamin D |
| Alb | Albumin |
| ALP | Alkaleen Fosfataz |
| AVN | Avasküler Nekroz |
| AZT | Azatiopurin |
| BAĞ-KUR | Esnaf ve Sanatkarlar ve Diğer Bağımsız Çalışanlar Sosyal Sigortalar Kurumu |
| BMI | Body Mass Index (Vucüt kitle indeksi) |
| BMP | Kemik morfojenetik protein |
| BUN | Blood Urea-Nitrogen (Kan Üre- Nitrojen) |
| Ca | Kalsiyum |
| CS | Kortikosteroid |
| CSA | Siklosporin A |
| CSF-1 | Koloni stimüle edici faktör-1 |
| CTx | Kolajen tip 1 çapraz bağlı C-telopeptid |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DPD | Deoksiipridinolin |
| DXA | Dual X-ray Absorptiometry |
| EGF | Epidermal büyüme faktörü |
| ENMG | Elektronöromiyografi |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FGF | Fibroblast büyüme faktörü |
| GER | Glomüler Filtrasyon Hızı |
| GH | Growth Hormon (Büyüme Hormonu) |
| GHYL | Galaktozil hidroksilizin |
| GM-CSF | Granülosit/makrofaj-koloni stimüle edici faktör |
| Gn | Gün başına (düşen doz) |
| HD | Hemodiyaliz |
| HR-MR | High Resolution- Magnetic Resonans |
| HRT | Hormon Replasman Tedavisi |
| ICTP | İdrarda C-terminal Telopeptitler |

| | |
|---------------|--|
| IFN- γ | İnterferon-gamma |
| IGF | İnsuline-benzeyen büyüme faktörü |
| IL | İnterleukin |
| KAH | Koroner Arter Hastalığı |
| KBY | Kronik Böbrek Yetmezliği |
| KBY.S | Kronik Böbrek Yetmezliği süresi |
| KMD | Kemik Mineral Dansometre |
| Kre | Kreatinin |
| Küm | Kümülatif |
| LH-RH | Lutenize edici Serbestleştirici Hormon |
| LIF | Lösemi inhibitör faktör |
| M-CSF | Makrofaj-koloni stimüle edici faktörü |
| Mg | Magnezyum |
| MMF | Mikofenolat Mofetil |
| MRG | Magnetik Rezonans Görüntüleme |
| NIH | National Institutes of Health |
| NTX | N-terminal telopeptid |
| OAF | Osteoklast aktive edici faktör |
| OC | Osteokasin |
| OHP | Hidroksiprolin |
| OKT3 | Muromon Ab-CD3, monoklonal antikor |
| P | Fosfor |
| PDGF | Platelet-derive büyüme faktörü |
| PG-E2 | Prostaglandin E2 |
| PICP | Tip I prokolajenin karboksiterminal propeptidi |
| Prf. DH | Periferik Damar Hastalığı |
| PTH | Paratiroid Hormon |
| RSD | Refleks Sempatik Distrofi |
| SD | Standart Deviasyon |
| SERM | Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü |
| SSK | Sosyal Sigortalar Kurumu |
| Tacr | Takrolimus |
| TGF- β | Transforming büyüme faktörü- β |
| TNF | Tümör nekroz faktörü |

| | |
|------|---|
| TRAP | Tartrat Rezistan Asit Fosfataz |
| TX.S | Transplantasyondan sonra geçen süre |
| VDR | Vitamin D reseptörü |
| WHO | World Health Organization (Dünya Sağlık rgt) |

ŞEKLİLER DİZİNİ

| | |
|---|-----|
| Şekil 2.1 : Vertebral deformite ölçümü | 6 |
| Şekil 2.2 : Vertebra deformite skoru (Kleerekoper) | 7 |
| Şekil 4.1: Gruplarda kemik mineral yoğunluğunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi (g/cm ²) | 113 |

TABLULAR DİZİNİ

| | |
|--|-----|
| Tablo 2.1 : KMD ölçümüne göre osteoporoz klasifikasyonu (<i>WHO</i>) | 5 |
| Tablo 2.2 : Glukokortikoid osteoporozunun risk faktörleri | 50 |
| Tablo 2.3 : Glukokortikoidlerce indüklenen kemik kaybı veya osteoporozun tedavisi | 53 |
| Tablo 2.4 : Pre-transplant Osteoporoz Değerlendirilmesi | 71 |
| Tablo 2.5 : Renal transplantasyondan sonra terapötik yaklaşımlar | 74 |
| Tablo 4.1 : Hastaların demografik özellikleri | 95 |
| Tablo 4.2 : Grupların tek-tek demografik incelenmesi | 95 |
| Tablo 4.3 : Genel hasta grubunda osteopeni ve osteoporoz prevalansları | 96 |
| Tablo 4.4 : Genel hasta grubunda lomber vertebranın ve femur Ward's üçgeninin tek-tek değerlendirilmesinde osteopeni ve osteoporoz prevalansları | 97 |
| Tablo 4.5: Genel hasta grubunda KMD değerlerinin 25., 50. ve 75. persentile göre dağılımı | 98 |
| Tablo 4.6 : Gruplarda torakal vertebra kırığı dağılımı | 98 |
| Tablo 4.7 : Gruplarda komber vertebra kırığı dağılımı | 99 |
| Tablo 4.8 : Genel hasta grubundaki vertebral kırık dağılımı | 99 |
| Tablo 4.9 : Osteoporozla ilişkili parametrelerin gruplar arası dağılımı | 100 |
| Tablo 4.10 : İmmüsupresif medikasyon gün başına düşen ve kümülatif dozlarının gruplar arası dağılımı | 100 |
| Tablo 4.11 : Osteoporozun risk faktörleri, serum ve idrar parametreleri ile KMD skorları arasındaki korelasyonlar | 102 |
| Tablo 4.12 : Serum parametrelerinin gruplararası dağılımı | 103 |
| Tablo 4.13: Serum osteokalsin ve idrar DPD değerlerinin gruplar arası dağılımı | 104 |
| Tablo 4.14 : İdrar parametrelerinin gruplar arası dağılımı | 104 |
| Tablo 4.15 : Serum parametre değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi | 105 |
| Tablo 4.16 : İdrar parametre değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi | 106 |
| Tablo 4.17 : Serum parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin | |

| | |
|--|-----|
| gruplar arası dağılımı | 107 |
| Tablo 4.18 : İdrar parametre değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi | 107 |
| Tablo 4.19 : KMD skorlarının gruplararası dağılımı | 109 |
| Tablo 4.20 : Kemik mineral yoğunluğunun gruplararası dağılımı (g/cm ²) | 110 |
| Tablo 4.21: KMD ölçümlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi | 110 |
| Tablo 4.22 : Tüm gruplarda KMD değerlerinin 25., 50. ve 75. percentile göre dağılımı | 111 |
| Tablo 4.23 : Gruplarda KMD değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi | 112 |
| Tablo 4.24 : Gruplarda kemik mineral yoğunluğunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi (g/cm ²) | 112 |
| Tablo 4.25 : Alendronat grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası KMD değerlerinin 25., 50. ve 75. percentile göre dağılımı | 114 |
| Tablo 4.26: Hastaların Sağlık Kuruluşlarına dağılımı | 115 |
| Tablo 4.27: Farklı Sağlık Kuruluşlarına ait hastalarda ilaçlara ulaşım sürecinde ortaya çıkan sorunların dağılımı | 117 |
| Tablo 5.1 : Posttransplant kemik hastalığı | 121 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organ transplantasyonu giderek artan yaşam sürdürme oranları ile sonuçlanmaktadır. Greft fonksiyonu bu hastalarda yaşam kalitesini belirleyen faktörlerden birisidir. Ancak başarı ile gerçekleşen bir transplantasyon sonucunda pek çok metabolik anormalliklerin düzelmesi ile birlikte sık olarak bazı kemik ve mineral hastalıkları tabloda yerini korumaya devam etmektedir (1). Bu problemler başlıca hiperparatiroidizm, osteomalazi, dinamik kemik hastalığı ve osteoporozdur.

Günümüzde osteoporoz böbrek, karaciğer, kalp ve kemik ilgili transplantasyonunun önemli bir komplikasyonudur ve önemli oranlarda travmatik fraktür oranları ile ilişkilidir. Kemik kaybı immobilizasyon, kötü beslenme ve loop-diüretik gibi ilaç kullanımı nedeniyle daha transplantasyondan önce başlar. Transplantasyondan sonra da immüsupresif olarak kullanılan steroid ve siklosporin A nedeniyle kemik kaybı devam etmektedir (2).

Osteoporoz, iskeletin dayanıklılığını azaltan ve kırık yatkınlığında artışa yol açan kemik dokusunun miktarında ve yapısal düzeninde anormalliklerle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Osteoporozda en önemli klinik hadise minimal travmalarla kırık oluşumudur. Bunlardan omurganın yüke maruz kalması ile (örneğin, ileri fleksiyon, öksürme, gülme veya gerinme ile) gelişen kompresyon kırıkları silik klinik prezantasyonları ve kişinin yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle özellikle önem taşımaktadır (3).

Osteoporoz kırıklarının önemli mortalite, morbiditeleri ve ülke ekonomisine ciddi etkileri mevcuttur. 75 yaş altında kalça kırığı geçirenlerde hayatta kalma oranı % 92 olarak saptanırken, vertebra kırığı tanısı almış hastalarla yapılan çalışmalar kırık tanısını takiben beşinci yılda yaşam oranı % 61 bulunmuştur (4). Bununla birlikte kalça, vertebra, distal önkol kırıklarının ortalama 7.6 yıl içinde hastaların % 6.7'ni günlük istemli aktivitelerde başkalarına bağımlı hale getirdiği, % 7.8'de ise evde bakımı gerektirdiği öne sürülmektedir. İngiltere'de 1991'de yapılan bir çalışmada osteoporoz ve buna bağlı kırık tanısı ile izlenen hastaların hastane ve hastane dışı masrafları 226 milyon pound'a ulaşmaktadır. ABD'de 1988 yılında yapılan bir çalışmada ise bu maliyet 5.2 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (1).

Transplant alıcılarında osteoporoz gelişmesinin en önemli nedenlerinin uygulanan immüsupresif ve steroid tedavi protokolleri ve önceden var olan sekonder hiperparatiroidizm olduğu bildirilmektedir. Transplantasyon öncesi de kronik böbrek

yetmezliğine bağlı kemik metabolizmasında bozukluklar mevcuttur, bunun üzerine eklenen immünsupresif tedavinin etkisi bu olayı daha da belirgin hale getirir (5, 6). Kortikosteroid tedavisine bağlı kemik değişiklikleri önemli düzeyde olmalarına rağmen gözden kaçabilmektedir. Oysa glukokortikoid tedavisine bağlı osteoporoz spontan vertebra kırıklarının önemli nedenleri arasındadır (3). Transplant alıcılarında osteoporoz sıklığı transplantasyondan sonraki ilk 18 ayda % 60 (5), daha geç dönemde % 53 (1), osteopeni ve osteoporoz sıklığı ise çeşitli çalışmalarda % 93, % 58.9 ve % 88 olarak bildirilmiştir (6, 7, 8). Aynı şekilde fraktür insidansı da transplantasyondan 1 yıl sonra % 5.7 olarak saptanırken (nondiyabetik hastalarda yılda % 2, diyabetik hastalarda ise yılda % 12), geç dönemde fraktür insidansı % 16 ile % 44 arasında bildirilmektedir (1, 5, 9). Bu nedenlerle tüm transplant alıcılarında kemik ve mineral metabolizmasının takip edilmesi ve önleyici tedbirlerin alınması önerilmektedir. Korunma açısından kemik mineral yoğunluğu (KMD) ve kemik döngü parametrelerinin belirlenmesinden sonra tüm hastalara günde 1000-1500 mg kalsiyum ve günde 400-800 IU vitamin D başlanması, uygun egzersiz programı verilmesi önerilmektedir (5, 10). Bununla birlikte kalsiyum ve vitamin D ile profilaksinin fraktür riskini azaltmakta yeterli olmadığını, transplantasyon sonrası gelişen kemik kaybının önlenmesi açısından en ümit verici protokolün bifosfonat tedavisi (4) olduğunu öne süren araştırmacılar ve yine aynı amaçla kalsitonin kullanılmasını önerenler (10) de vardır. Ayrıca geç posttransplantasyon hastalarında da fraktürlerin önlenmesi için risk faktörlerinin analiz edilip transplantasyondan sonra yıllar geçmiş olsa bile uygun tedavi stratejilerinin uygulanması gerektiği literatürde önemle vurgulanmaktadır (1, 11). Osteopeni veya osteoporoz saptanan transplantasyonlu hastaların (T skoru <-1) bifosfonat tedavisi açısından değerlendirilmesi gerektiğini öne süren çalışmalar vardır (6, 12). Geç dönem renal greft alıcılarında günde 10 mg bifosfonat (alendronat) tedavisinin mevcut kemik kaybını geri döndürebildiği ve hatta kemik kütlelerini arttırabildiği iki çalışmada gösterilmiştir (12, 13). Yine başka bir çalışmada da bifosfonat (etidronat) tedavisinin düşük KMD değerleri olan transplant hastalarında klinik olarak anlamlı artışla sonuçlandığı gösterilmiştir (14). Bir yıllık süre içinde 3 aylık aralıklarla uygulanan bifosfonat (ibandronat) enjeksiyonunun kemik kaybında azalma, spinal deformite ve vertebral korpus yükseklik kaybında azalma ve greft rejeksiyonu insidansında azalma ile sonuçlandığını öne süren araştırmacılar da vardır (15). Bifosfonat (klodronat) ile tedavinin ve kalsitonin nazal sprey ile siklik tedavinin de düşük kemik kütlesi saptanan transplant alıcılarında KMD'de önemli artışlara yol açtığını, aynı zamanda greft fonksiyonu üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı savunulmaktadır (16). Steroide bağlı posttransplant osteoporozun tedavisinde

kalsitonin nazal sprey ve bifosfonatın (alendronat) kolay uygulama şekli ve düşük yan etki insidansı nedeniyle renal transplant alıcılarında ideal tedavi seçenekleri oldukları ileri sürülmüştür (17). Ancak şu an için posttransplant osteoporozu tedavisi açısından standart program mevcut değildir ve tedavi diğer nedenlerle ilişkili osteoporoz türleri ile olan deneyimlere dayanmaktadır (18).

Bu düşüncelerden hareketle erken ve geç dönem renal transplant alıcılarında serumda kreatinin, kalsiyum, fosfor, albumin, parathormon (PTH), 25-kolekalsiferol, osteokalsin, alkalin fosfataz (ALP); idrarda kalsiyum ve deoksihidroksi vitamin D seviyelerini ölçmeyi; kemik mineral yoğunluğu ölçümü (KMD) ve yan torakal ve lumbosakral grafiyle osteopeni, osteoporoz ve fraktür prevalansını saptamayı; egzersiz programı ve farmakolojik program (kalsiyum ve vitamin D) ile 6 aylık profilaksi veya egzersiz programı ve farmakolojik program (alendronat veya kalsitonin ile birlikte kalsiyum ve vitamin D) ile 6 aylık tedavi sonrasında tekrar aynı parametrelerin ölçülüp karşılaştırılmasını amaçlayan bir çalışma planladık. Bu çalışmada başarılı renal transplantasyon uygulanan hastalarda antirezorptif tedavinin kemik kaybı üzerindeki etkinliğini saptamanın yanı sıra fraktür tespit edilen hastaların tedavisini de uygulamayı planladık.

Literatürde şu an için posttransplantasyon osteoporozu için standart tedavi programlarının mevcut olmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada planladığımız iki antirezorptif ajanın etkinliğinin karşılaştırılması posttransplantasyon osteoporozu tedavi stratejilerinin oluşturulmasına katkıda bulunabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Osteoporoz ve Fraktür

2.1.1 Osteoporoz ve Fraktür Terimlerinin Tanımı ve Epidemiyolojisi

Osteoporoz terimi ilk olarak Fransa ve Almanya'da geçen yüzyılda öne sürülmüştür. Başlangıçta histolojik teşhisin ifadesi için kullanılmıştır ("poröz kemik"). Osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemik dokunun mikrostrüktürel bozulması ve bunların sonucunda kemik kırılabilirliğinin artması ve dolayısıyla fraktür riskinde artış ile karakterize bir sistemik iskelet hastalığıdır (19, 20). Osteoporozun özelliği kemik mineralizasyon ve matriksinde kayıp ile birlikte normal mineral/matriks oranının korunmasıdır. Osteoporoz azalmış kemik kitlesi ile karakterizedir. Çoğu kez osteoporoz bir mineralizasyon bozukluğu olan osteomalazi ile karıştırılır. Osteoporozda kemik mineralizasyonu normalken (mineral/matriks oranı normal sınırlar içerisindedir), osteomalazide primer olay mineralizasyon bozukluğu- yetersizliğidir. Osteomalazide kemik matriksinde azalmış mineralizasyon vardır.

Genelde asemptomatik olsa da komplikasyonu olan kırıklar nedeniyle osteoporoz bir majör sağlık sorunudur. Osteoporozda kemik kitlesinde azalmanın sonucu olarak travmatik ve nontravmatik fraktürlerde artış gözlenmektedir. Nontravmatik fraktür ayakta durma yüksekliğinden düşmeye eşit veya daha az travma sonucu olan kırıktır. Osteoporotik kırıklar kafatası hariç iskeletin tüm bölümlerinde görülebilir. Osteoporoz kırıkları tipik olarak üç lokalizasyonda ortaya çıkar: kalça, vertebra ve el bileği.

En yaygın olarak kullanılan *WHO*'nun (*World Health Organization*) önerdiği sınıflandırmaya göre osteoporoz lomber omurga ve femur boynunun KMD ölçümü temelinde 4 kategoriye ayrılmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 : KMD ölçümüne göre osteoporoz sınıflandırması (WHO) (21)

| | KMD değeri (genç normal ortalamaya göre) | Fraktür riski |
|---------------------------------|---|---------------------------------|
| Normal | 0-1 SD daha düşük (T skoru -1 üstünde) | Çok düşük |
| Osteopeni (düşük kemik kitlesi) | 1-2.5 SD daha düşük (T skoru -1 ile -2.5 arası) | Normal KMD'ye göre 4 kez fazla |
| Osteoporoz | 2.5 SD'dan daha düşük (T skoru -2.5 altında) | Normal KMD'ye göre 8 kez fazla |
| Yerleşmiş osteoporoz | Osteoporoz kriterlerine ilave olarak bir veya daha fazla kırık mevcuttur. | Normal KMD'ye göre 20 kez fazla |

KMD: Kemik Mineral Dansitometre
SD: Standart Deviasyon

Bu sınıflandırma hastaların fraktür riskine göre gruplandırılmasını mümkün kılar. Kırık insidansı toplumda bimodaldır ve 35 yaş üstünde kırıkların en sık lokalizasyonu kalça, vertebra ve distal önkoldür. Özellikle vertebra ve kalça kırıkları artmış mortalite ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilidir. Vertebra ve kalça kırıklarının prevalansı ilerleyen yaşla birlikte artar (22).

Kalça kırığı en şiddetli osteoporotik kırıktır. Genelde ayakta durur pozisyonundan düşmekle oluşur. Ekstra ve intrakapsüler olabilir. Osteoporozun en harap edici belirtisidir, % 5-20 ölümle, geriye kalan hastaların % 50'sinde de fonksiyonel kayıpla sonuçlanır. Artan yaşla birlikte kadınlarda, beyaz ırkta, ayrıca Skandinav ülkelerinde ve kış mevsiminde insidansı artar.

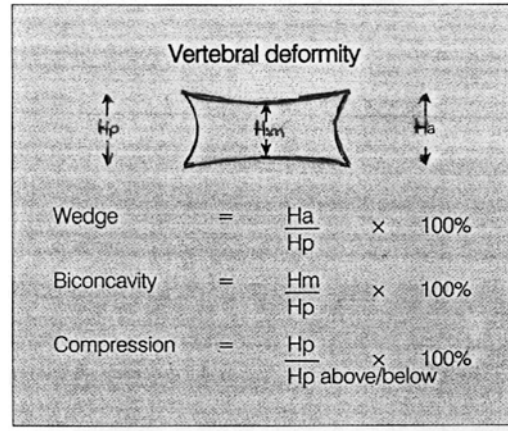
Vertebral fraktürler osteoporozun ilk tanımlandığı zamandan beri osteoporoz ile eşanlamli olarak kullanılmıştır (23).

Vertebral kırık riski şu şekilde tanımlanabilir:

1. İncelme ve perforasyon nedeniyle bağlantılarını kaybetmiş olan trabeküllerin sayısında artış.
2. Ağırlık taşımayan yatay trabeküllerin öncelikli kaybı.
3. Toplam trabeküler alanın azalması.

Son faktör düşük KMD skoru ile tespit edilebilir (24).

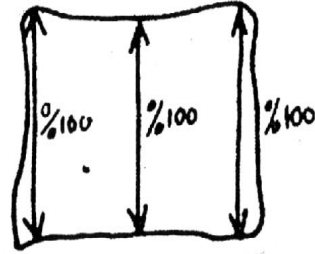
Vertebral deformite olup olmadığını anlamaktaki zorluk vertebra şekillerinde lokalizasyona göre ve kişiler arasında olabilen varyasyonlardan kaynaklanır. Spinal kolonda her vertebranın korpus'u kendine ait ölçülere sahiptir. Deformitelerin ölçülmesi ve derecelendirilmesi için yaygın olarak kullanılan evreleme sistemleri vardır (25, 26). Bunlara göre düz yan radyografide vertebra korpus yüksekliğinin morfometrik ölçümü yapılmış. Bu ölçümlerin limit değerlerine göre vertebral kırıklar tanımlanmıştır (Şekil 2.1).



- Kamalaşma (*wedge*) = $H_a/H_p \times 100\%$
- Bikonkavite (*end plate deformite*) = $H_m/H_p \times 100\%$
- Kompresyon deformitesi = $H_p/H_p(\text{üst/alt}) \times 100\%$

Şekil 2.1 : Vertebral deformite ölçümü (21)

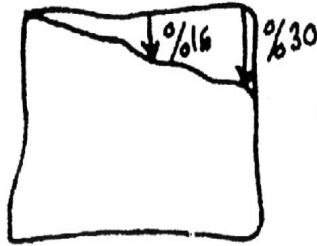
Normal vertebraya VDS=0, end plate deformitesine VDS=1, kamalaşmaya VDS=2, kompresyon deformitesine VDS=3 değerleri verilmiştir (şekil 2.2).



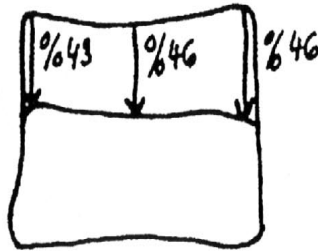
Normal vertebra
Vertebra deformite skoru
(VDS)= 0
Ön, orta, arka yükseklikler eşit



End-Plate deformite
(VDS)= 1
orta yükseklikte azalma
(> 4 mm veya %15)



Kamalaşma (wedge)
(VDS)= 2
Ön yükseklikte azalma
(> 4mm veya %15)



Kompresyon deformitesi
(VDS)= 3
Ön, orta, ve arka yükseklik azalmış
(> 4 mm veya %15)

şekil 2.2 : Vertebra deformite skoru (Kleerekoper) (27)

Vertebral fraktürler 2'ye ayrılır:

- Grade 1 (ılımlı) fraktür- her vertebra için spesifik olan ortalama boyut ölçüm değerinden 3 SD ve 4 SD arasında olan deformiteler.
- Grade 2 (şiddetli) fraktür- bu ortalamadan 4 SD veya daha fazla olan ölçümler (21).

Vertebral fraktürler önemli ağrı, deformite ve uzun süreli sakatlığa neden olurlar. Grade 2 deformitesi olan hastalarda sakatlık 2.6 kez, orta veya şiddetli bel ağrısı ise 1.9 kez daha sık saptanır. Grade 1 deformitesi olanlarda bu riskler fazla yüksek değildir.

Rochester, USA'da yapılan bir çalışmada vertebral deformitelerin prevalansı 50 yaş ve üstü kadınlarda % 25.3 olarak saptanmıştır. Vertebral fraktür insidansı yaşın artmasıyla artmaktadır. Ayrıca bir vertebra kırığı geçiren kadınlar bir sonraki yıl içinde ikinci vertebra kırığı riski 3-5 kat artan, kırılğan bir grubu temsil etmektedirler. Bununla birlikte vertebra kırığının varlığı kalça kırıklarının riskinde artış ile de ilişkilidir (28).

Vertebral fraktürlerin 5 yıllık mortalitesi kalça kırıklarının mortalitesi ile benzerdir. Morbidite olarak vertebral fraktürlerin majör klinik sonuçları bel ağrısı, kifoz ve yükseklik kaybıdır. Yeni kompresyon fraktürü sonrasında şiddetli bel ağrısı olur, ağrının şiddeti tipik olarak birkaç hafta veya ayda azalır. Ağrı ile birlikte hassasiyet ve paravertebral kas spazmı olur, bunların sonucunda spinal hareketler kısıtlanır. Tüm vertebral fraktürlerde boyda yükseklik kaybı olur; torasik omurgada bu kifoz derecesinde artış, lomber omurgada ise lordotik eğrinin düzleşmesi ile ilişkilidir.

Distal önkol fraktürü genellikle düşme sonrası ortaya çıkar ve Colles' fraktürü olarak adlandırılır. Artan yaş, kadın cinsiyet ve kış mevsiminde insidansı artar.

Osteoporozun morbiditesi sonucunda ortaya çıkan maliyet hastane içi ve dışında verilen sağlık hizmeti, çalışma günü kaybı, kronik bakım evi giderleri ve medikasyon giderleridir. Osteoporozun direk maliyeti ise kalça fraktürü olan hastaların tıbbi bakımının sonucudur.

1994'te kalça kırıklarının direk maliyeti İngiltere ve Wales'te 750 milyon dolar, Fransa'da yıllık 3.5 milyar FF, ABD'de ise yıllık 6.7 milyar dolar olarak hesaplanmıştır.

Osteoporoz bu nedenlerle önemli bir halk sağlığı problemidir ve yaşam süresi uzadıkça daha da önemli olacaktır. Bu nedenle osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için stratejilerin geliştirilmesi acil öncelik taşımaktadır.

2.1.2 Patogenez

İskelet toplam vücut kalsiyum ve fosfatın % 99'unu içermektedir ve bu iyonların homeostazının korunmasında majör rol oynar. Kemik hücre, hücre dışı matriks ve hücre bağlantı proteinlerinden oluşur. İskeletin % 90'ını oluşturan kortikal veya kompakt kemik uzun kemiklerin shaftında veya yassı kemiklerin yüzeyinde bulunur. Trabeküler veya kansellöz kemik ise uzun kemiklerin uçlarında ve yassı kemiklerin iç kısmında bulunur.

Hücre tipleri:

Kemiğin 3 majör hücre tipi vardır: osteoklastlar, osteoblastlar ve osteositler. Osteoblastlar kemik matriksin oluşturulması ve mineralizasyonundan, osteoklastlar kemiğin yıkımından sorumludur. Osteositlerin ise kemiğin mekanik stimülasyona cevabında ve düzgün bir modeling veya remodeling (eski kemiğin ortadan kaldırıp yeni kemik ile yer değiştirmesi) cevabında rol oynadığı düşünülür. Remodeling mineralize kemiğin osteoklastlarca ortadan kaldırılması ve daha sonra osteoblastlarca yeni osteoidin sentez ve mineralizasyonundan ibarettir. Bu süreç yaklaşık 3-6 ayda tamamlanır. Kontrolü komplikedir ve mekanik stresler, sistemik hormonlar, lokal üretilen sitokinler, prostaglandinler ve büyüme faktörleri vasıtasıyla oluşur.

Sitokinler:

Kemik hücrelerini etkileyen bir çok sitokin ve büyüme faktörü vardır.

Kemik yıkımı stimülatörleri olarak bilinen sitokinler:

- İnterleukin-1,-6,-8,-11 (IL-1,-6,-8,-11)
- Tümör nekroz faktörleri (TNF)
- Epidermal büyüme faktörü (EGF)
- Platelet-derive büyüme faktörü (PDGF)
- Fibroblast büyüme faktörleri (FGF)
- Lösemi inhibitör faktör (LIF)
- Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF)
- Granülosit/makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)

Kemik yıkımı inhibitörleri:

- İnterferon-gamma (IFN- γ)
- İnterleukin-4 (IL-4)

Kemik yapımı stimülatörleri:

- İnsuline-benzeyen büyüme faktörü (IGF)
- Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β)
- Fibroblast büyüme faktörleri (FGF)
- Platelet-derive büyüme faktörü (PDGF)
- Kemik morfojenetik protienler (BMP)

IL-1 ve TNF- α kemik yıkımının potent stimülatörleridir ve aynı zamanda kemik yapımını inhibe edebilirler.

IL-6 kemik iliğinde osteoblastlar ve diğer hücreler tarafından üretilen majör bir sitokindir. PTH, PGE2 ve IL-1 gibi kemik yıkımının stimülatörleri IL-6 üretimini arttırlar. Özellikle PGE2 hem hayvanlarda hem de insanlarda kemik yapım ve yıkım hızını arttırır. IL-6, osteoklastogenezi ve kemik yıkımını stimüle eder.

IL-3, IL-4, IL-7, CSF-1 veya M-CSF de kemik fonksiyonlarını etkileyebilir ve osteoporozda kemik kaybına katkıda bulunabilir. Kemik hücre fonksiyonlarının potent regülatörleridir.

Kemik hücreleri tarafından üretilen büyüme faktörlerinin iki esas sınıfı osteoporoz patogenezinde rol oynar. IGF ve bağlayıcı proteinleri osteoblastların farklılaşmasında ve fonksiyonlarını idame ettirmesinde en önemlisi gibi görünmektedir. PTH ilişkili protein, kemik ve kırıkta hücreleri tarafından üretilir. Kemik ve kırıktağın üretilmesinde en önemli düzenleyici fonksiyona sahiptir.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) kemik hücreleri tarafından üretilir ve PTH, PGE2 ve TGF- β tarafından üretilimi düzenlenir. *In vivo* kemik yapımını stimüle edebilir (28).

IGF-1 lokal bir hormondur ve kalça kırığı olan hastalarda kemikte azalmış konsantrasyonları rapor edilmiştir. Serum IGF-1 konsantrasyonlarında yaşla ilişkili azalma, IGF-1 ve 2'nin her ikisinin iskelet içeriğindeki yaşla ilişkili azalma ile paraleldir.

TGF- β kemik yıkımını inhibe ederken, yapımı stimüle eder; TGF- β eksikliği osteoporozu sebep olabilir.

Hormonlar

Osteoporoz kemik yıkım ve yapımı arasında dengesizlikten kaynaklanır. Kalsiyum, fosfor ve vitamin D konsantrasyonları kemik mineralizasyon ve yapımı için önemlidir. PTH gibi sistemik hormonlar kemik yapımını stimüle eder; estrogen, estrogen reseptör modülatörleri, kalsitonin ve bifosfonatlar kemik yıkımını inhibe ederler.

Kemik modeling ve remodeling süreçlerini pek çok sistemik hormon etkilemektedir. Bunlar:

- Paratiroid hormon (PTH)
- Tri-iodotironin
- Büyüme hormonu (GH)
- Glukokortikoidler
- 1,25 dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D3]
- Seks steroidleri'dir.

Bunların tümünün osteoblastlar üzerinde reseptörleri vardır.

PTH hem osteoklastlar hem osteoblastlar üzerinde etkilidir. *In vitro* olarak PTH kemik yıkımının potent stimülatörüdür. Bu etkiyi osteoblastlar aracılığıyla, hücreler arası direk iletişimle veya mediatörler aracılığıyla oluşturur. PTH'nun aynı zamanda kemik üzerinde anabolik etkileri vardır. Bunlar IGF'ler ve TGF- β aracılığıyla oluşturulur.

Glukokortikoidlerin kemik üzerinde kompleks etkileri vardır. İntestinal kalsiyum emilimini azaltarak sekonder hiperparatiroidizme neden olurlar ve böylece kemik döngüsünde artış meydana gelir. Ayrıca osteoblast replikasyon ve diferensiasyonuna direk inhibitör etkiyle kemik yapımını azaltırlar.

D Vitamini- 1,25(OH)2D3, osteoklast prekürsörlerini ve onların matür osteoklastlara füzyonunu stimüle ederek kemik yıkımını artırır. Aynı zamanda osteoblastlar aracılığıyla sentezi de stimüle eder.

Hafif derecelerde PTH fazlalığı veya D vitamininin fonksiyonel bozukluğu osteoporozun patolojik değişikliklerine katkıda bulunur. D vitamini ve kalsiyum alımında azalma ve güneşe maruziyette yetersizlik sekonder hiperparatiroidizm gelişimine neden olur ve yaşla ilişkili kemik kaybında rol oynarlar, kalça kırığı gelişim riskini artırırlar. Yine de osteoporozla karşılaştırıldığında hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığı trabeküler kemikten ziyade kortikal kemiğin büyük kayıpları ile birlikte.

D vitamini reseptör polimorfizminin osteoporoz gelişimine yol açması beklenir fakat osteoporoz ile birlikteliği konusunda çok az veri bulunmaktadır.

Büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 iskelet gelişiminin esas bileşenleridir. GH ve IGF-1 yetmezliği cücelik ve kemik kitlesinde azalmayla sonuçlanır. GH kemik döngüsünü artırır ve bu da kemik kitlesinde ve periosteal büyümede artış ile sonuçlanır.

Tiroid hormonları kemik yapım ve yıkımını artırır. Sonuç olarak hipertiroidizmi olan hastalar veya aşırı doz tiroksin ile tedavi edilenler yüksek kemik döngüsüne sahiptirler ve bu kemik yoğunluğunda düşüklüğe yol açabilir. Tri-iodotironin de kemik döngüsünü artırır ve bu kemik kitlesinde azalma ile sonuçlanır.

Kalsitonin kemik yıkımını inhibe eder ve yetmezliği osteoporoz gelişimine katkıda bulunur. Osteoklastları direk olarak etkileyerek osteoklastik yıkımda inhibisyon meydana getirir.

Seks steroidleri:Estojenler postmenopozal kadınlarda görülen osteoporozun patogeneğinde santral rolleri uzun süredir bilinmektedir. Estrojenler IL-1, IL-6, TNF- α ve GM-CSF yapımındaki değişiklikler aracılığıyla kemik döngüsünü etkilerler. Estrojen kemik yıkımını inhibe eder. Menopoz sonrası estrojen yetmezliği artmış kemik yıkımı ve hızlanmış kemik kaybı ile sonuçlanır. Menopozdan bir süre sonra kemik yıkım hızı azalmaya birlikte devam eder. Kemik hücreleri *progesteron* reseptörlerine de sahiptir fakat progesteronun kemik remodeling üzerinde etkilerine ait deliller çok azdır. *Androjenler* kemik yapımını direk stimüle edebilir (28). Androjen yetmezliği yaşlanmayla oluşur ve yüksek döngülü osteoporozla benzer şekilde kemik kaybına yol açar.

Kemik kitlesindeki yaşa bağlı kayıp dördüncü dekada başlar ve ömür boyu devam eder, kadınlarda menopozla birlikte artış gösterir. Erkekler de kadınlar gibi ilerleyen yaşla kemik kaybeder. Yaşamları boyunca kadınlar trabeküler kemiğin yaklaşık % 50, kortikal kemiğin ise % 30'nu kaybederler. Erkekler ise bu miktarların 2/3'ünü kaybederler (29). Kemik kaybı iki mekanizma ile olur. Miktar olarak en önemlisi artmış kemik döngüsüdür. Bunun etkisi kemik yüzeyindeki remodeling birimi sayısının artışıdır ve böylece kemik yıkımı artmaktadır. Aktivasyon frekansını azaltan ajan kullanımı ile kemik kitlesinde bir miktar artış elde edilebilir. Kemik kaybının diğer mekanizması remodeling imbalansıdır. Bu durumda bir remodeling biriminde oluşan kemik miktarı yıkılandan daha azdır. Bu mekanizma geri dönüşümsüzdür. Menopozal ve yaşa bağlı kemik kaybında her iki mekanizma yürürlükte.

Kemik dayanıklılığının önemli belirleyicileri kemik kitlesi, yapısı, geometri, mikroyıkım ve onarım arasındaki dengedir. Trabeküler kemikte kitle kaybı trabeküler

incelme veya penetrasyon ve erozyonla sonuçlanır. İncelmiş trabeküllerde terapötik ajanların kullanımıyla kalınlaşma gösterilmişken, penetrasyon ve erozyonun restorasyonu mümkün görünmez. Düşük kemik döngüsü durumlarında, örneğin uzun süreli steroid kullanımı veya kronik karaciğer hastalığında olduğu gibi, trabeküler incelme görülür. Estrojen eksikliğindeki gibi yüksek döngü durumlarında ise trabeküler penetrasyon ve erozyon görülür.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların kemik remodeling ve yapısı üzerine etkileri hakkında bilgi fazla değildir. Sodyum florid ve PTH gibi anabolik ilaçların kemik kitlesini arttırma mekanizmaları net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu etki muhtemelen *de novo* kemik formasyonu ile oluşmaktadır. Ancak bu şekilde oluşan kemik mekanik olarak daha dayanıksızdır. Bu yüksek doz sodyum florid ile tedavi edilen hastalarda gözlenen yüksek fraktür risini açıklamaktadır. Kemik döngüsünü baskılayarak etki eden ilaçlar estrojenler ve androjenler, bifosfonatlar, kalsitonin ve vitamin D'dir. Terapötik etkinin boyutu kemik döngüsünün tedavi öncesi seviyesine ve elde edilen baskılanma derecesine bağlıdır. Bu nedenle, teorik olarak düşük döngülü osteoporozu olan hastalar antirezorptif ilaçlara cevap vermezken, yüksek döngülü olanlar en güçlü cevabı verecektir. Bu ilaçlar ile kemik yapının restorasyonu *de novo* kemik oluşumu veya trabeküler kalınlaşma sonucu olmaktadır (21).

2.1.3 Osteoporoz Tipleri

Osteoporozun 2 tipi vardır-tip I veya postmenopozal osteoporoz ve tip II veya senil osteoporoz (30). Tip I osteoporozda erken postmenopozal kemik kaybı, vertebral ve önkol fraktürleri saptanır ve hızlı trabeküler kemik kaybı ile ilişkilidir. Tip II osteoporozda ise renal 1,25 dihidroksivitamin D'de yaşa bağlı azalma ve sekonder hiperparatiroidizm, vertebral kamalaşma ve femoral fraktür gözlenir, kortikal ve trabeküler kemik kaybı ile ilişkilidir. Vertebral kama kırıklar ağrısızdır çünkü kemik kaybı yavaştır ve kırık dereceli olarak oluşur (28). Osteoporoz aynı zamanda altta yatan hastalık varlığına göre primer veya sekonder olarak da ayrılır.

Primer osteoporoz türleri

- Jüvenil osteoporoz.
- Postmenopozal osteoporoz (tip I).
- İnvölüsyonel osteoporoz (tip II).

Sekonder osteoporoza neden olan durumlar şöyle sıralanabilir:

Endokrin bozuklukları:

- Erkek hipogonadizmi.
- Hipertiroidizm.
- Hiperparatiroidizm.
- Hiperkortizolizm.
- Diyabet.

Amenoreik durumlar:

- Amenoreik atletler.
- Anorexia nervosa.
- Hiperprolaktinemi.

İlaçlar:

- Steroidler.
- Antikonvülzanlar.
- Heparin.

Neoplastik hastalıklar:

- Multiple miyelom.
- İskelet metastazları.

Diğer durumlar:

- Transplantasyon.
- Mide ameliyatı.
- Coeliac hastalık.
- Alkolizm.
- Hamilelik.
- İmmobilizasyon.
- Osteogenezis imperfekta.
- Homosistinüri.
- Sistemik mastositoz.

2.1.4 Osteoporozun ve Fraktürün Risk Faktörleri

Osteoporozun en önemli klinik sonucu kemik fraktürüdür. Bir bireyde fraktür riski kemiklerin kırılabilirliği ve düşme riskinin kombinasyonudur. DXA (dual X-ray absorptiometry) ile ölçülen KMD (kemik mineral dansitometre) varyasyonları kemik kırılabilirliğindeki varyasyonun % 60-90'ından sorumludur. KMD fraktür riskini saptamakta en yaygın kullanılan yöntemdir. KMD'de her 1 SD azalma fraktür riskinde 2 kez artış ile; 2 SD altındaki KMD değeri ise fraktür riskinde 4 kez artış ile koreledir (Bkz. Tablo 2.1). Bu nedenle düşük KMD ile sonuçlanan osteoporozun risk faktörleri önemlidir (Ek 1).

Primer osteoporozun birkaç mekanizması vardır. Genç erişkin yaşta düşük doruk kemik kitlesine sahip olmak ve menopozda görülen hızlı kemik kaybı bunların arasındadır. Doruk kemik kitlesi 16-30 yaşları arasında elde edilir. Menopozdan sonraki ilk 5-10 yılda hızlı kemik kaybı başlar. Yaşa bağlı osteoporoz faktörleri ise yaşla azalan kalsiyum emilimi, PTH'da kompensatuar artış ve kemik yapımını aşan yıkım oranıdır. Estrojen yetmezliği IL-1 ve TNF salınımı ile ilişkilidir ki bu da kemik iliğindeki osteoklastların stimülasyonu ve kemiği yıkan sitokinlerin artmış üretimi ile sonuçlanabilir. Estrojen tedavisi IL-1 salınımı inhibe eder ve böylece kemik kaybını önler (33).

Sekonder osteoporozu neden olan bir dizi genetik, nutrisyonel ve yaşam tarzı faktörü vardır.

Beyaz ırk mensupları ve Asyalılarda düşük kemik kitlesi ve osteoporoz gelişimi riski mevcuttur.

Vitamin D reseptör geninde (VDR geni) polimorfizm kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili diğer genler esrojen reseptör geni ve Col1A-1 genidir.

Yaşam tarzına ilişkin faktörler sigara kullanımı, aşırı alkol kullanımı, azalmış fiziksel aktivite, yetersiz kalsiyum tüketimidir.

Sigara kullanımının kemik mineral yoğunluğunu azaltmasının birkaç potansiyel mekanizması mevcuttur:

- Karaciğerde estrojen metabolizmasını değiştirir.
- Seks hormon bağlayan globulini artırır.
- Prematür menopoz.
- İntestinal kalsiyum emilimini azaltır.
- Vücut ağırlığını azaltır.

Sigaranın osteoporotik etkisi lomber vertebra üzerinde daha belirgindir (34). Aynı zamanda sigara kullanımı ile artmış fraktür riski saptanmıştır. Sigara kullananlarda kemik kaybı kullanmayanlara göre daha hızlıdır ve kırık riski % 50 oranında daha fazladır.

Alkol, KMD skorunu azaltan pek çok fizyolojik etkiye sahiptir. Kemik metabolizmasını, kemik hücre proliferasyonu ve fonksiyonunu azaltarak direk olarak etkiler. Etanolün osteoblastlar üzerinde direk etkisi kemik yapımında azalma ile ilişkilidir. Alkoliklerde kemik yapımını yansıtan osteokalsin seviyeleri azalmıştır. Ayrıca alkoliklerde vitamin D seviyesi düşük, PTH seviyesi yüksek saptanmıştır. Alkol, KMD değerini azaltarak ve düşme riskini arttırarak fraktür riskini de yükseltir. Bu duruma subklinik alkolik miyopati, nöropati ve serebellar hastalık da katkıda bulunur. Alkolizmin osteoporoz nedeni olduğu uzun zamandan bu yana bilinmektedir. Lomber omurgada % 40, apendiküler kortikal kemikte ise % 10 oranında azalma görülür. Kötü beslenme, vitamin D eksikliği nedeniyle ortaya çıkan kalsiyum malabsorpsiyonu, alkolün neden olduğu idrarla kalsiyum kaybı ve karaciğer hasarı, pseudoCushing sedromu da kemik kaybına katkıda bulunur. Özetle, aşırı alkol kullanımı düşük kemik yoğunluğu, artmış düşme riski ve kalça kırığı riskinde artışla ilişkilidir.

Kemikler üzerine tekrarlayan mekanik yüklenme ile KMD değerinde anlamlı yükselme saptanır. İmmobilizasyon ise bu yüklenmeyi ortadan kaldırır ve hızlı kemik kaybı ile ilişkilidir. İmmobilizasyon yaklaşık 6 ay süren haftada % 1 oranında hızlı kemik kaybı ile ilişkilidir. Kemik kaybının nedeni yıkımda artış, yapımda baskılanmadır. İmmobilizasyon doğrudan kemik yoğunluğunda azalmayla sonuçlanır. Bununla birlikte kas kitlesinde azalmaya neden olur ki, bunun sonucunda da kemik yoğunluğu azalır ve düşme riskini arttırır.

Diyetle kalsiyum alımında azalmanın düşük KMD ve artmış risk fraktürü ile ilişkisi öne sürülmüştür. Kalsiyum alımı ve emilimi günlük kaybı dengeleyemeyecek kadar yetersiz olunca kemik kaybı görülür (35).

D vitamini eksikliği popülasyonda iki önemli grup insanda görülür: Asyalılar (koyu cilt renkleri ve beslenme alışkanlıkları nedeniyle) ve kısmen immobil yaşlı kişilerde. D vitamini seviyesinin düşüklüğü erişkinlerde osteomalazi ve daha sık olarak da kalça kırığı ile ilişkili bulunmuştur; düşük D vitamini seviyesi fraktür riski için belirteç olabilir. Vitamin D'nin subklinik yetmezliği artmış PTH konsantrasyonu ve düşük KMD skoru ve osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur. Şiddetli yetmezlikte osteomalazi gelişir. Düşük vitamin D seviyesi kemik kaybı ve fraktür riskini arttırır. Akut femur fraktürü olan hastaların %

50'sinde vitamin D yetmezliği ve % 36.7'sinde sekonder hiperparatiroidizm saptanmıştır (36).

Yüksek protein içeriği olan diyet ve artmış kahve tüketimi hiperkalsiüri ile ilişkilidir. Artmış kafein alımının KMD'de azalma ve fraktür oranında artış ile ilişkisi gösterilmiştir (37).

Kemik mineral yoğunluğu vücut ağırlığı ve boyutları, endokrin sistem ve büyüme faktörleri gibi ortak faktörler tarafından belirleniyor olabilir.

Vücut ağırlığı ile KMD değeri arasında tutarlı pozitif ilişki mevcuttur (38). Bu etki kemiğin artmış mekanik yüklenmesi ile açıklanabilir.

Hipertiroidizmde artmış kemik yapımı ve yıkımı gözlenmektedir, yıkım artışı daha belirgin olduğu için kemik kaybı ortaya çıkar. Aynı sonuç tiroksin kullanımında da görülür. Hipertiroidizmin tedavisi ile kemik yoğunluğunda artış ve osteoporozda kısmi düzelme elde edilir.

Primer hiperparatiroidizm kemikte remodelingi arttırarak yapım ve yıkım arasında dengesizliğe neden olur ve kemik kaybı ile sonuçlanır. Oranı % 20'ye kadar varabilen vertebral kompresyon kırığı görülür. Paratiroidektomi ile kemik yoğunluğu ve dolayısıyla osteoporozda düzelme elde edilir.

KMD kalça fraktürü riskiyle ilişkilidir; kemik yoğunluğu ne kadar düşükse risk o kadar yüksektir. Bu nedenle olası kalça kırığı için KMD'nin tarama testi olarak potansiyel değeri vardır. Ancak KMD'nin kırık riskini belirleme potansiyeli zayıftır (39). Fraktür insadansında artışa neden olan ancak KMD'yi etkilemeyen faktörler de vardır. Bunlar şöyle sıralanabilir:

- Yürüme ve denge bozuklukları (denge kaybı, postüral hipotansiyon, yürüme bozukluğu, geçirilmiş stroke)
- İmmobilizasyon ve zayıflık (mobilite bozukluğu, kas zayıflığı, zayıf koordinasyon, koltuktan kalkmada güçlük)
- Mental bozukluk (kognitif bozukluk, konfüzyon, şiddetli depresyon, sedatif ve psikoaktif medikasyon)
- Görme bozukluğu (% 20'den fazla ise), düşük kontrast sensitivitesi, zayıf derinlik algılaması
- Düşme hikayesi (son yılda 4'ten fazla düşme geçirilmesi, yaralanma ile sonuçlanan düşme geçirilmesi).

Uzun boy da kalça kırığı için bağımsız bir risk faktörüdür (40).

2.1.5 Osteoporozun ve Osteoporotik Fraktürün Radyolojik Teşhisi

Osteoporoz radyografide demineralizasyon bulguları saptanarak veya spinal filmde vertebral korpuslarda kompresyon fraktürünün görülmesi ile teşhis edilebilir. Ancak konvansiyonel radyografinin bulgu vermesi için kemik kitlesi % 25-50 arası azalmış olmalıdır.

Kemik mineral yoğunluğu kemik gücü ile yüksek derecede korele bulunmuştur, kemiğin son gücünün %75-85'ini göstermektedir (41, 42, 43).

Kemik dansitometrenin klinik kullanımındaki hızlı artışı dual X-ray absorptiometry (DXA) tekniğinin ortaya çıkması ile olmuştur. Şu anda DXA kemik dansitometre incelemelerinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir ve en önemli ölçüm yerleri lomber omurga ve proksimal femur'dur.

Kemik kitlesi ölçümünün önemi şu nedenlerledir:

1. Kemik kitlesi doğru ve güvenilir olarak ölçülebilir.
2. Kırıklar kısmen düşük kemik kitlesinin sonucudur.
3. Kemik kitlesi ölçümleri gelecekte fraktür oluşma riskini belirleyebilir.
4. Klinik kararlar kemik kitlesi ölçümünün temelinde oturtulabilir (44).

Kemik kitlesi ölçümü ile gelecekteki fraktür riski de öngörülmektedir. Radiusun veya os calcisin kemik kitlesinin ölçümü gelecekteki fraktür riskini öngörmektedir (45-48). Son çalışmalara göre kemik kitlesinde her 1 SD azalma için fraktür riskinde 2 kez fazla artış olmaktadır (49). Kalça ve vertebralar için kemik kitlesinin düşük olduğu bölgede fraktür riskinde artış olduğu gösterilmiştir (41, 50, 51). Örneğin, KMD değeri 1.0 g/cm² olan 40 yaşında sağlıklı kadınlarda femur boynu fraktürü ≈%9.2, intertrokanterik fraktür % 5.1 olarak saptanmıştır. Oysa kemik yoğunluğu 0.6 g/cm² olanlarda her iki fraktür lokalizasyonu için yaşam boyu riski % 25'ten fazladır (52).

Yaş, boy, vücut ağırlığı, kalsiyum ve kafein alımı, alkol ve sigara kullanımı ve idrarda kemik döngü belirteçlerinin seviyesi ile radius, lomber omurga ve kalçada kemik kitlesi değerleri öngörülebilmektedir (53).

Kemik kitlesi ölçümleri ve kemik döngü belirteçlerinin kombinasyonu osteoporotik fraktür riski en yüksek olan kişileri tespit etmekte kullanılır (54).

KMD'nin klinik endikasyonları şunlardır:

- Uzun süreli hormon replasman tedavisi alan menopozal kadınlar veya tedavi etkisinin monitorizasyonu.
- Estrojen eksikliği olan kadınlar (örneğin: erken menopoz, amenore, anorexia nervoza).
- Radyografide osteopeni veya vertebral deformite.
- Minör travma sonrası fraktür.
- Steroid tedavisi (>5 mg prednizolon/gün)
- 65 yaş altı postmenopozal olan ve osteoporoz için menopoza ilaveten bir veya daha fazla risk faktörü olan kadınlar.
- 65 yaş ve üstü tüm kadınlar.
- Romatoid artrit veya primer hiperparatiroidizm gibi sonucun tedaviyi etkileyebileceği hastalıklar.
- Osteoporoz tedavisine cevabın monitorizasyonu.

Ayrıca osteoporoz teşhisinde kullanılan alternatif görüntüleme teknikleri şunlardır: kantitatif bilgisayarlı tomografi, kemik ultrasonu (kantitatif ultrason), periferal kantitatif BT, radyografik absorpsiyometri. Kantitatif BT özellikle kronik böbrek hasalarında omurga ölçümleri için avantajlıdır (55).

Osteoporozun değerlendirilmesi serum kalsiyum, fosfat, TSH, 25OH vitamin D ve idrarda kalsiyum ve kreatinin seviyelerinin belirlenmesi ile başlar. Daha sonra sekonder nedenlerin ortaya çıkması için gerekli tetkikler yapılır. Seçilmiş kişilerde de artmış kemik kaybı riskini belirlemek için kemik döngü belirteçlerine bakılır.

2.1.6 Osteoporozun Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik metabolizmasının biyokimyasal incelenmesi kalsiyum homeostazının değerlendirilmesi, kalsiyum kinetik ölçümlerini ve kemik döngüsü belirteçlerini kapsamaktadır.

Kalsiyum homeostazının değerlendirilmesi serum total ve iyonize kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları, kalsiyumun renal tübüler atılımı, serum PTH, vitamin D ve kalsiyum emilimi ölçümlerini içerir.

Kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri kemik döngüsündeki akut değişiklikleri yansıtabilir. Kemik matriksin yapım ve yıkım oranı ya kemik yapımını veya yıkımını gerçekleştiren hücrelerin enzimatik aktivitesinin ölçülmesi (alkalen ve asit

fosfataz aktivitesi gibi) veya yapım veya yıkım sırasında dolaşıma salınan kemik matriks komponentlerinin ölçümüyle belirlenebilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri şunlardır:

Yapım belirteçleri:

- Serum osteokalsin (kemik Gla proteini).
- Serum total ve kemiğe spesifik ALP.
- Serum prokolajen I ek peptidi (karboksiterminal).

Yıkım belirteçleri:

- Plazmada tartrat rezistan asit fosfataz.
- Plazmada pridinolin ve pridinolin ihtiva eden peptitler.
- İdrarda pridinolin ve deoksidridinolin (kolajen çapraz-bağları) ve bunların peptitleri.
- Açlık idrar kalsiyum ve hidroksiprolin.
- İdrar hidroksilizin glikozidleri (56).

Kemik alkale fosfatazlar (BALP) plazma membran enzimleridir. Serum toplam ALP kemik yapımının en sık kullanılan belirteçidir. Serum kemik ALP ölçümleri ise daha duyarlı ve spesifiktir ve kemik mineralizasyon oranları ile koreledir. Bu nedenle osteoporozun rutin değerlendirilmesinde yer edinmektedir.

Osteokalsin (OC) veya kemik Gla proteini, osteoblast ve odontoblastların ürünüdür; moleküler ağırlığı 5800 kDa olan küçük nonkolajenöz bir proteindir. Üretilen OC'in büyük kısmı kemik matrikste, küçük kısmı dolaşımda bulunur. Serum OC miktarı artmış kemik döngü durumlarında artar. OC seviyesi histomorfometrik kemik ölçümleriyle korele bulunmuştur (57-60).

Tip I prokolajenin karboksiterminal propeptidi (PICP) kemik matriksinin büyük kısmını oluşturan tip I kolajenin karboksiterminal kısmının prekürsörüdür. Kolajen I'in karboksiterminal ve aminoterminal peptidi dolaşımda kemik yapımının belirteci olarak bulunurlar. PICP'in serum konsantrasyonu kemik histomorfometri ve vücut kalsiyum kinetik endeksleri ile koreledir (61, 62). Korelasyon birlikte matriks yapımı ve mineralizasyonun mevcudiyetinde iyidir ancak bu iki süreç birbirinden bağımsız işlerse iyi değildir. PICP'in serum konsantrasyonu hormon replasman tedavisi alan osteoporotik kadınlarda azalmaktadır.

Asit fosfatazlar heterojen bir grup enzimdir. İki formu osteoklastlarda gösterilmiştir: tartarat-sensitif büyük bir izoenzim ve tartarat-rezistan küçük bir izoenzim (TRAP). TRAP'ın serum konsantrasyonları postmenopozal kadınlarda ve artmış kemik döngüsü ile ilişkili durumlarda artmıştır, ancak idrar hidroksiprolinden daha duyarlı olup olmadığı net değildir (63).

Hidroksiprolin (OHP) kolajende bulunan bir aminoasittir. Serum ve idrarda bulunan hidroksiprolinin büyük kısmı kolajen yıkımından ileri gelir. Toplam vücut kolajeninin yaklaşık yarısı kemikte bulunduğu için, OHP atılımı kemik yıkımın geleneksel bir endeksi olarak kullanılmaktadır. Fakat OHP gibi bazı belirteçler diyetten etkilenmektedir (64, 70). Diyet gibi başka kaynaklardan da elde ediliyor olması OHP'nin özgüllüğünü azaltmaktadır. Ayrıca OHP metabolizması böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına bağlı olduğu için bu organların hastalığında atılımı değişmektedir. OHP atılımı kemik histomorfometri ve kalsiyum kinetikleri ile korele değildir (64).

Hidroksilizin kolajende bulunan bir başka aminoasittir. Kolajen için daha spesifik olan galaktozil hidroksilizindir (GHYL). Kemikte OHP'e göre GHYL konsantrasyonu daha yüksek olduğu için GHYL atılımı kemik yıkımı için daha spesifik bir endekstir.

Kolajen çapraz bağ molekülleri kolajenin yapısını stabilize eden pridinolin (PYD) ve deoksipridinolindir (DPD). Bunlar sadece kemik yıkımı ve kolajen yıkımı sırasında kemikten salınır. Ayrıca sadece matür kolajende buldukları için idrarda atımları matür kolajen yıkımını yansıtır ve yeni oluşan kolajeni yansıtmaz. İdrar pridinolin ve DPD çocuklarda erişkinlere göre belirgin olarak yüksektir (65), menoopzda % 50-100 artar, estrogen tedavisi ile azalır (66). Pridinolin ve DPD hidroksiprolinden daha hassastır ve bifosfonat tedavisi ile anlamlı azalma gösterir. Kolajen çapraz bağların idrarda atılımı osteoporozda ve hiperparatiroidizm, hipertiroidizm gibi kemik yıkımın arttığı durumlarda artmıştır (67). Kolajen I telopeptitlerinde idrarda N-terminal telopeptit (NTX) ve serum ve idrarda C-terminal telopeptitler (ICTP) ölçülmektedir. Serum C-terminal telopeptidi kemik yıkımı ile önemli korelasyon göstermektedir. Yıkımı değerlendirmekte diğer belirteçlerden daha değerlidirler (68). NTX, yıkım belirteçleri arasında en büyük değişime uğrayanlardan biridir ve maksimum etkiler genellikle 3 ay içinde gözlenir (69).

Yıkım belirteçlerinden kreatinine göre düzeltilmiş DPD atılım ölçümü önerilmektedir. Kemik yıkımının en ucuz göstergesidir. Kemik yıkım belirteçlerinden en kolay elde edilir olanı açlık idrar kalsiyum/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrar kalsiyumudur. Eğer açlık idrar kalsiyum/kreatinin oranı spot sabah ikinci idrarda 0.15 mg/günden yüksekse bu iskeletten artmış endojen kalsiyum kaybına işaret eder (56).

Biyokimyasal belirteçler klinikte şu durumlarda kullanılır:

- Patogenezin incelenmesi- kalça fraktürü varlığında osteokalsinin azalması ve DPD ve tartrat- rezistan asit fosfatazın artması yapım ve yıkım arasında dengesizliği telkin eder.
- Hızlı kemik kaybının saptanması- ALP, OC, OHP ve DPD kullanılır.
- Tedavinin monitorizasyonu- OC, kemik ALP ve N-terminal telopeptit alendronat tedavisine cevaben değişir.
- Kısa süreli araştırmalar- PTH ve IGF-1 ile 24 saatlik tedavi sonrası OC seviyeleri artar.
- Tedavi yöntemi seçimi- artmış kemik döngüsü olanlarda antirezorptif tedavi kullanılmalı.

2.1.7 Osteoporoz ve Osteoporotik Fraktürlerin Önlenmesi

KMD sonucu ile hasta *WHO*'nun kriterlerine göre osteoporoz sınıflarından birine girer (normal, osteopeni, osteoporoz veya yerleşmiş osteoporoz). Kemik kaybını önlemek için tedavi T-skoru $-1,5$ 'ten düşük olan ve risk faktörleri veya geçirilmiş kırığı olanlara veya risk faktörü olmaksızın T-skoru -2.5 veya daha düşük olanlara önerilir (39).

Osteoporotik fraktürler kemik kaybı ile birlikte düşme riskine de bağlıdır. Bu nedenle düşme ve kırıktan korunmak için sigara, aşırı alkol veya sedatif ilaç kullanımı gibi risk faktörlerinden kaçınılmalı, görme bozuklukları düzeltilmelidir. Sigaranın bırakılmasıyla kullananlarda % 50 artan kırık riskinin tam olarak geri dönmesi beklenmektedir.

Ayrıca özellikle yaşlı kişilerin alması gereken çevresel önlemler de önemlidir (Bkz. Ek 2).

Yaşam tarzını değiştirmeye, doruk kemik kitlesini arttırmaya, kemik kaybı risk faktörlerini azaltmaya (örneğin hipogonadizm, vücut yağ dokusunda azalma, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, aşırı alkol kullanımı) ve osteoporozun sekonder nedenlerini geri döndürmeye yönelik stratejiler kemik kaybını önleyebilir. Bunlarla birlikte hastalara yeterli vitamin D ve kalsiyum kullanmaları, '*weight-bearing*' egzersiz programlarına katılmaları önerilmelidir.

Kalsiyum kemiğin en önemli unsurlarından biridir. Kalsiyum alımı ile kemik mineral yoğunluğu arasında tutarlı pozitif ilişki saptanmıştır (72). Önerilen günlük kalsiyum alımı erkekler için 25-65 yaş arasında 1000 mg, 65 yaş üstü 1500 mg; kadınlar

için 25-50 yaş arası 1000 mg, 50 yaş sonrası estrojen tedavisi almayanlar için 1500 mg, 65 yaş üstü 1500 mg, hamileler ve emziren kadınlar için 1200-1500 mg'dır. Kalsiyumun KMD üzerinde olumlu etkisi pek çok çalışmada fraktür oranında azalma olarak kendini göstermektedir (73). Sonuç olarak kalsiyumun osteoporozdan korunmakta küçük fakat önemli rolü vardır. Klinik çalışmalar artmış kalsiyum alımının doruk kemik kitlesini arttırdığını ve menopozal kemik kaybını azalttığını göstermektedir. Bunun için osteoporozdan korunmada diyetle kalsiyum alımının artırılması veya bu mümkün değilse takviyesi önerilmektedir.

D vitamini kalsiyumun bağırsaktan emilimi ve böbrekten yıkımı üzerine etki ederek ve osteoblastlar üzerine direk etki ile kemik metabolizmasını düzenler. Önerilen günlük alımı 50 yaş altı için 200 IU, 51-70 yaş arası için 400 IU, 70 yaş üstü için 800 IU'dur. Takviye ile kemik kaybı önlenir ve yüksek kalça fraktürü riski azaltılabilir.

İmmobilizasyon yaşlı popülasyonda önlenmelidir. İmmobil kişinin tekrar mobilize olmasıyla trabeküler kemik kitlesi haftada % 0.25 oranında artar, bu da osteoporozda kısmi düzelmeye sonuçlanmaktadır.

Egzersiz gençlerde kas gücünü ve doruk kemik kitlesini arttırmaktadır ve postmenopozal kemik kaybını azaltmaktadır (74). Aynı zamanda kas gücü ve stabilitesini de artırarak düşme riskini azaltır. Dolayısıyla kalça kırığı riskini % 50 olarak azaltır. Düzenli egzersizin KMD üzerinde etkisi net değildir.

Menopozdan birkaç yıl sonra ortaya çıkan hızlı kemik kaybı ve kalça kırığı riskinin uzun süreli HRT kullanımı ile % 50 oranında azaltılabildiği gösterilmiştir (54).

Osteoporozdan korunmakta HRT'nin yanı sıra bifosfonatların da yeri olduğu gösterilmiştir.

2.1.8 Yerleşmiş Osteoporozun Tedavisi

Bu hastalığa günümüzde maliyet etkinliği açısından tek uygun yaklaşımın primer korunma olmasına rağmen pek çok hasta ancak kırık ortaya çıktıktan sonra teşhis edilen yerleşmiş osteoporoz ile karşımıza çıkar.

Osteoporozla yönelik tedavi stratejileri patofizyolojik süreçteki bozukluğun daha iyi anlaşılması ve farmasötik ajanların geliştirilmesi sonucu geliştirilmiştir. Tedavinin amacı kırığı olmayanlarda kemik kaybının ilerlemesini durdurup fraktür riskini azaltmaktır; kırık geçirenlerde ise kırığa bağlı ağrı ve sakatlığı azaltmak, kemik kaybının ilerlemesini önlemek ve gelecekte kırık oluşma riskini azaltmaktır.

Osteoporoz tedavisi T-skoru $-1,5$ 'ten düşük olan ve risk faktörleri veya geçirilmiş kırığı olanlara; risk faktörü olmaksızın T-skoru -2.5 veya daha düşük olanlara ve sekonder osteoporoz teşhisi olanlara verilir.

İdeal terapötik ajanlar şu özelliklere sahip olmalıdır:

- İyi tolere edilmeli.
- Oral biyoyararlanımı olmalı.
- Kemik kitlesini arttırmalı.
- Normal kemik yapısını restore etmeli.
- Kırıkları azaltmalı.

Osteoporoz tedavisinin amacı kemik yıkımını azaltmak ve yapımını arttırmaktır. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar kabaca şu şekilde sınıflandırılabilir: kemik yıkımını azaltan ilaçlar ve kemik yapımını arttıran ilaçlar. Antirezorptif ajanlar estrogen (tek veya progesteronla birlikte), bifosfonatlar, kalsiyum, kalsitonindir. Yapımı arttıran ilaçlar: fluoride ve PTH'dır. Vitamin D ve analogları, anabolik steroidler ve ipriflavon'un etki mekanizmaları ise bilinmemektedir.

Estrojen eksikliği osteoporoz ve artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu durumlarda ovarian hormon takviyesi uygundur. Bu amaçla oral, transdermal veya subkutan olarak tüm estrogenler kullanılabilir. Estrojen bir antirezorptif ajandır ve kemik yıkımını kemik remodeling aktivasyonunun sıklığını azaltarak inhibe eder. Remodeling veya kemik döngüsünün artmış olduğu durumlarda en etkilidir (75). Estrojen kemik yıkımını inhibe ettiği için HRT osteoporoz tedavisinin ana ögesidir. Estrojen-bağımlı tümör veya tromboembolik hastalık gibi kontrendikasyon yoksa osteoporozun önlenme ve tedavisinde ilk seçenektir. HRT ile kemik kitlesi yılda % 1-% 3 arasında artış gösterir. Ancak estrogen tedavisi kesilirse ortaya hızlı kemik kaybı çıkar (76). Progesteronlar da kemik kaybını efektif olarak azaltabilir. Siklik HRT programları günde 0,625 mg konjuge estrogen ile ayda 12 gün alınan günlük 5 veya 10 mg medroksiprogesteron içerir. Yerleşmiş osteoporozda estrogenlerin progesteronla birlikte veya tek olarak kullanıldığında vertebra, önkol ve toplam iskeletal kemik kitlesini arttırdıkları gösterilmiştir (77, 78, 79). HRT'nin kemik kaybını önleme ve fraktür riskini yaklaşık % 50 oranında azaltma gibi etkileri yanı sıra (80) koroner arter hastalığı riskini ve menopozal semptomları azaltma gibi avantajları vardır.

SERM (Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri) olarak adlandırılan bir sınıf ilaç iskelet ve kardiyovasküler sistem üzerine gösterdikleri estrogen benzeri etkileri ve meme ve

rahim dokusu üzerindeki antiestrogenik etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Tamoksifen ilk kullanılan SERM'dir. İki yıllık kullanımın omurganın kemik yoğunluğunda artış ile sonuçlandığı, beş yılda ise kalça kırığı riskini % 45, vertebra kırığı riskini % 29 azalttığı gösterilmiştir (81, 82). Bir başka SERM olan raloksifenin ise iki yıllık kullanımı KMD'de % 2-2.4 oranında artış, fraktür riskinde azalma ile sonuçlanmıştır (83).

Bifosfonatlar kemik yıkımın potent inhibitörleridir. Yapısal olarak pirofosfatın sistemik analoglarıdır. Pirofosfat kemikte hidroksiapatit tarafından adsorbe edilen ve mineralizasyonunu ihibe eden endojen bir maddedir. Bifosfonatların mineralizasyon üzerindeki etkileri yan zincirine bağlıdır ve ikinci ve üçüncü jenerasyonlarda ya çok minimaldir veya gözlenmemektedir. Etidronat klinik olarak ilk kullanılan bifosfonattır (75). Siklik intermitan etidronatın spinal KMD'yi iki yılda % 5 oranında arttırdığı ve vertebral fraktür riskini % 50 azalttığı gösterilmiştir (25, 26). Devamlı üç yıllık alendronat kullanımı ile KMD'de % 2.2-8.8 artış, vertebral fraktür riskinde % 48 azalma saptanmıştır. Bifosfonatlar şu anda pek çok ülkede postmenopozal ve steroidle ilişkili osteoporozun profilaksi ve tedavisi için de kullanılmaktadır. Bifosfonat grubunda pek çok çeşitli maddeler vardır ancak deneyimler en çok alendronat, etidronat ve pamidronat konusunda mevcuttur (18). Bifosfonatlar tercihen trabeküler kemik gibi yüksek döngü oranı olan kemiklere bağlanırlar. Yıkımı azaltarak yeni remodeling birim sayısını ve yıkım yerlerinin derinliğini azaltırlar. Bu süreç azalmış kemik gücünün nedeni olan trabeküler perforasyonların sayısında azalmaya neden olur (84, 85). Bifosfonatların kemik yıkımını inhibe etmedeki etki mekanizmaları osteoklastlar üzerine direk ve indirek etkilerle olur. Direk etkiyle osteoklast aktivitesini inhibe ederler ve sayısını azaltırlar (86). Kemik remodeling yerlerinde daha az sayıda osteoklast toplanır ve osteoklast prekürsörlerinin diferansiasyonu bozulur. Osteoklast survivi bifosfonat ihtiva eden kemikle temas edince imha yoluyla veya apoptoz ile azalabilir (85). Oral rizedonat ve intravenoz ibandronat gibi daha yeni jenerasyon bifosfonatların da osteoporoz tedavisinde etkisi araştırılmaktadır. Rizedonat kullanımının düşük kemik kitlesine sahip postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir ve postmenopozal osteoporoz ile steroide bağlı osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için uygun görülmüştür (87).

Kalsiyum normal iskelet yapısının gelişimi ve korunması için uygun miktarda alınmalıdır. Kalsiyumun kemik yapısını stabilize ettiği gösterilmektedir (35). Kalsiyum takviyesinin yaşla ilişkili kemik kaybını % 50 oranında azalttığı görülmektedir (88, 89).

Normal kemik mineralizasyonu için D vitaminin fizyolojik dozlarda mevcudiyeti gereklidir. Vitamin D gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırır ve böylece

PTH aracılığıyla ortaya çıkan kemik yıkımını inhibe eder. Vitamin D takviyesi intestinal kalsiyum emilimini artırır ve negatif kalsiyum dengesini azaltır. Bu nedenle vitamin D osteoporozun erken tedavisinde kullanılır. Vitamin D ve analoglarının hafif veya orta hastalığı olan kadınlarda fraktür oranını azalttığı gösterilmiştir. Her ne kadar 200 IU vitamin D omurgada kemik kaybını önlese de, kış ve bahar mevsimlerinde daha yüksek doz (700 IU) kullanılması uygundur. Yetersiz kalsiyum ve 25OHvitamin D seviyeleri hastalarda sıktır ve antirezorptif tedaviye başlanmadan önce bu hastalar saptanıp tedavi edilmelidir.

Kalsitonin 32 aminoasitten oluşan bir endojen peptittir. Osteoklastlar aracılığıyla gerçekleşen kemik yıkımının potent inhibitörüdür. Kemik kaybı hızını azaltır. Aynı zamanda kalsitonin preosteoklastların diferansiasyonunu engeller ve matür osteoklastların sayı ve yaşam süresini azaltır. Pek çok çalışmada özellikle axiyel lokalizasyonda kalsitoninin kemik kitlesi üzerine pozitif etkisi gösterilmiştir. Yüksek kemik döngüsü olanlarda cevap daha iyidir (90). Kalsitoninin kalça kırığı, spinal kırık ve periferik fraktür açısından da koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (73, 91). Nazal sprey kalsitoninin günlük 200 IU dozunda spinal kemik yoğunluğunu % 2-3 artırdığı, vertebral fraktür riskini % 36 oranında azalttığı gösterilmiştir (92, 93).

Paratiroid hormon (PTH) osteoporoz için anabolik ajanıdır. Yüksek konsantrasyonlarda yıkımı stimüle ederken aralıklı olarak düşük dozlarda verildiğinde kemik yapımını stimüle eder. PTH ile tedavi sonrası trabeküler kemik kitlesinde artış saptanmıştır (94, 95). 12 aylık parenteral PTH tedavisinin lateral spinal kemik yoğunluğunda artış ile, diğer bölgelerde ise kemik kaybının önlenmesiyle sonuçlanmıştır (96). Başka bir çalışmada PTH kullanımı HRT alan postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğunu artırdığı ve vertebral fraktürleri azalttığı gösterilmiştir (97). Kombine estrogen ve PTH tedavisi gelecekte osteoporozun tedavisi için umut vaat etmektedir.

Fluorid kemiğin büyümesinin stimülatörüdür. Fluorid bileşikleri osteoblast prekürsörlerine mitojenik etki göstererek osteoblast hücre popülasyonunu artırır ve böylece kemik yapımını artırırlar. Fluorid tedavisiyle spinal kemik kitlesinde yaklaşık yılda % 8 artış saptanmıştır ki bu estrogen, kalsiyum veya bifosfonatlarla elde edilenin iki katıdır (75). Fluorid tedavisinin vertebral fraktür oluşumunu engellediği gösterilmiştir (98). Aynı zamanda fluorid tedavisinin kalça fraktürü riskini arttırabileceği de gösterilmiştir.

Anabolik steroidler kemik döngüsünü azaltarak KMD'ye koruyucu etki gösterirler. Bu etki kas kitlesinde artış ve yağ dokusunda azalmadır. Anabolik steroidlerin uzun süreli kullanımı virilizasyon gibi yan etkileri nedeniyle kısıtlıdır. Osteoporoz ve hipogonadizmi

olan erkeklerde testosteron replasman tedavisi faydalı olabilir. İntramüsküler testosteron cypionat veya enantat veya transdermal testosteron kullanılabilir.

İpriflavon flavonoidlerden izoflavon sınıfına aittir. Zayıf estrojenik özellikleri vardır. Çalışmalarda önkol kemik kitlesini arttırdığı, spinal kemik kaybını önlediği gösterilmiştir.

Kemik hücreleri osteoblast proliferasyonunu arttıran pek çok büyüme faktörü sentezlemektedir. Bunların bir kısmı (IGF-1 ve -2, TGF- β) potansiyel tedavi ajanı olarak mevcuttur.

Stronzium tuzları ve silikon derivelere gibi başka bileşikler ise araştırılmaktadır.

Özetle, yerleşmiş osteoporozu olan her hastaya, kırığı olsun olmasın, kalsiyum takviyesi yapılmalıdır (1000-1500 mg/gün). Osteoporoz tedavisine başlamadan kemik kitlesi ölçülmeli ve tedavinin 6. ayında tekrar edilmelidir. Azalma % 2 veya daha fazla ise ilaçta veya dozunda değişiklik yapılmalıdır. Tedavi tolere edildiği sürece ve kemik kitlesinde ilerleyici azalma olmadığı sürece ilacın kesilmesi endike değildir. Hasta aynı zamanda düzenli aktif egzersiz programına alınmalıdır (75).

2.2. Renal Osteodistrofi

2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığının Neden Olduğu Kemik Değişiklikleri

Kemik hastalıklarının patogenezi üzerine bilgiler son 20 yılda oldukça ilerlemiştir. Normal böbrek fonksiyonları olan kişilerde odak öncelikle osteoporoz iken bozuk böbrek fonksiyonları olanlarda renal osteodistrofi olarak tabir edilen durumdadır (55).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda renal kemik hastalığının varlığı uzun süredir bilinen bir durumdur. KBY, hemodiyaliz, peritoneal diyaliz ve çeşitli ilaçların kullanımı ile kalsiyum- fosfat metabolizmasında ortaya çıkan kompleks biyokimyasal değişiklikler renal osteodistrofi gelişimini provoke eder (99). Renal osteodistrofi terimi böbrek yetmezliği ile ilişkili geniş bir kemik ve yumuşak doku hastalıkları yelpazesini kapsamaktadır ve çeşitli kemik lezyonlarını içermektedir (osteitis fibroza, osteomalazi ve adinamik kemik hastalığı). Osteoskleroz ve osteoporoz daha az sıklıkla gözlenir. Bu kemik değişiklikleri yavaş gelişip uzun zaman asemptomatik kalırlar. Hastaların pek çoğunda kemik kalınlığında azalmayı DXA ve kantitatif BT ölçümleri göstermektedir (18). Böbrek, kalsiyum, fosfor ve magnezyumun idrar atılımını ayarlayarak bu minerallerin eksternal dengelerin regüle eder. Alüminyum ve β 2-mikroglobulin gibi başka egzogen ve endojen maddeler de böbrekten atılır (100, 101). Ayrıca böbrek 1,25dihidroksivitamin D sentezinin primer yeri, PTH etkisinin hedef organ ve yıkımının yeridir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tüm bu metabolik ve ekskretuar fonksiyonlar bozulmaktadır (102). Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) progresif düşme kemik ve mineral metabolizmasındaki belirgin değişikliklerle ilişkilidir. GFR % 30'un altına düşünce sık olarak hiperfosfatemi görülür. Serum kalsiyum seviyeleri genelde subnormaldir. Şiddetli sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle hiperkalsemi de görülebilir. Renal osteodistrofinin PTH, vitamin D, kalsiyum, fosforun serum seviyelerinde anormalliğin yanında alüminyum ve demir gibi maddelere aşırı maruziyet sonucu da geliştiği düşünülmektedir (103).

PTH ve kalsitriol (veya 1,25(OH)₂D₃) kalsiyum ve kemik metabolizmasının en önemli hormonal regülatörlerindedir. Her ikisi de serum kalsiyum seviyelerini artırır. PTH idrarda kalsiyum atılımını ve kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Yüksek serum PTH seviyeleri kemik remodeling ve döngü oranlarında yükselme ile sonuçlanır (102). PTH aynı zamanda vitamin D'nin en potent metaboliti olan kalsitriolün renal sentezini artırır. Kalsitriol de kemikten kalsiyum salınımını ve aktif intestinal kalsiyum emilimini artırır ve PTH sekresyonunun inhibitör feedback kontrolünde rol oynar (104).

Kronik böbrek hastalarında renal osteodistrofi patolojisi son 10 yılda çok iyi aydınlanmıştır (55). KBY’de divolent iyon metabolizması ile birlikte sekonder hiperparatiroidizm gelişimi ve kemik hastalığı ile ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Paratiroid hiperplazisi ve/veya sekonder hiperparatiroidizm gelişimine katkıda bulunan faktörleri tanımlamak için kayda değer çaba sarf edilmektedir. Bu faktörler şöyle sıralanabilir:

- Hipokalsemi.
- P retansiyonu.
- PTH’a bozulmuş kalsemik cevap.
- D vitamini metabolizmasının değişmesi ve kalsitriol rezistansı.
- Böbreklerde PTH’nın değişmiş yıkımı.
- Kalsiyumun kontrol ettiği PTH salınımının regülasyonunun değişmesi.
- Yüksek kalsitonin seviyesi (105).

Renal osteodistrofide ana patojenik mekanizma düşük kalsitriol seviyesi, hiperfosfatemi, PTH etkisine direnç ve kemik yüzeyine alüminyum birikimi nedeniyle gastrointestinal sistemden kalsiyum emiliminin azalmasıdır (106). Üremik hastalarda; paratiroid bezlerin hiperplazisine sebep olan ve PTH sekresyonunu arttıran esas faktör hipokalseminin varlığıdır (28). KBY’nin kendisi de ayrıca sekonder hiperparatiroidizm nedenlerinden biridir (103). Böbrek yetmezliğinde azalmış iyonize kalsiyum konsantrasyonundan sorumlu primer faktörler vitamin D yetmezliği ve serum fosfat seviyesindeki artıştır (105). Renal osteodistrofide gözlenen kemik değişiklikleri 2 temel mekanizma ile oluşmaktadır: vitamin D’ye direnç ve fosfatın renal klirensinde azalma (28). Fosfor serumdaki kalsiyuma bağlanıp iyonize kalsiyum seviyesini düşürür. Hiperfosfatemi kan kalsiyum konsantrasyonlarında geçici azalmaya yol açar. Bu da PTH sekresyonunu stimüle eder. PTH’nın yükselmesi fosfatüriye sebep olan P’un tübüler geri emilimini azaltır ve hem serum P’unun hem de kalsiyum seviyelerinin normale dönmesine neden olur. Bu, dolaşımdaki PTH seviyelerinin yükselmesi pahasına gerçekleşen bir olaydır (105).

PTH etkisine azalmış kalsiyum cevabı KBY’de hipokalseminin bir diğer şeklidir. Bir çok gözlemci PTH’a kalsiyum cevabında bozulmanın, KBY’nin erken dönemlerinden itibaren başladığını göstermişlerdir. Böylece dolaşımdaki PTH’nın yüksek konsantrasyonları, KBY’li hastalarda normal serum kalsiyum seviyelerini idame ettirmek için gereklidir. Azalmış Ca cevabına neden olan faktörler; P retansiyonu, azalmış kalsitriol

seviyeleri, PTH reseptörlerinde downregulasyon ve üremidir (105). Serum PTH seviyeleri diyaliz hastalarında hiperfosfateminin derecesi ile pozitif korelasyon gösterir (28). Kalsitriol ile tedaviden sonra PTH'a azalmış olan Ca cevabında belirgin düzelme gözlenmiştir (105). Bu da KBY'de PTH'a bozulmuş olan Ca cevabının kalsitriol seviyelerinde azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (28).

Böbrekler 25(OH)D'nin 1,25(OH)2D'ye dönüşümünde esas sorumlu organdır. Bu dönüşüm kalsitriol üretiminde hız kısıtlayıcı bir basamaktır. 1- α -hidroksilaz enzimi proksimal tübülüs hücrelerinin mitokondrisinde bulunur ve kalsitriol sentezi tübülointerstisyel hastalığa bağlı KBY'de daha fazla bozulabilir. Böylece birçok hastada erken dönem KBY'de bile kalsitriolün azalmış plazma seviyeleri görülür. Normal işlev gören böbrekler olmayınca vitamin D'nin aktif 1,25-dihidroksi komponenti yoktur ve vücut diğer vitamin D metabolitlerine çok daha az duyarlıdır. D vitamininin aktif formu olan kalsitriole dönüşmemesi, muhtemelen erken dönem KBY'de sekonder hiperparatiroidizmin gelişiminde esas rol oynar (28). Fosfor da aynı zamanda böbrekte 1-hidroksilaz seviyesini inhibe ederek 1,25dihidroksivitamin D seviyesini azaltır (103).

Böbrek fonksiyonları normal olduğunda PTH ve kalsitriol üretimi hipokalsemide artıp hiperkalsemide azalsa da böbrek yetmezliğinde paratiroid-vitamin D aksı regülasyonu bozulmuştur. Sonuçta serum kalsitriol seviyeleri karakteristik olarak azalmıştır, serum PTH seviyeleri ise genelde yüksektir (105).

Ayrıca, KBY'li hastalarda kalsitonin seviyeleri de yüksek bulunmuştur.

Kemiğin yapımı, kolajenin sentez ve maturasyonunu gerektirir. Üremili hastalarda anormal kolajen sentez ve maturasyonuna ait deliller vardır (28).

Tüm bu ilişkiler böbrek yetmezliği olan hastalarda gelişen kemik hastalığının tipini belirler (105). Genel olarak renal kemik hastalıkları ya devamlı yüksek PTH seviyesi nedeniyle gelişen yüksek döngü lezyonları ya da aşırı alüminyum birikimi ya da normal veya azalmış serum PTH seviyeleri nedeniyle oluşan düşük döngülü lezyonlar olarak sınıflandırılır. "Yüksek dönüşüm hızlı osteoporoz" terimi aşırı kemik yıkımının baskın olduğu hastaları tarif etmek için kullanılırken, "düşük dönüşüm hızlı osteoporoz" ise kusurlu kemik yapımının baskın olduğu hastalarda kullanılır (28). Bir hastada bunların biri veya her ikisinin bulguları olabilir (107, 108).

Renal osteodistrofinin histolojik sınıflandırılması Ek 3'te gösterilmektedir.

2.2.2 Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı

Yüksek döngülü kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm) durumunda osteoklast aracılı kemik yıkımında artış ile eşzamanlı kemik yapımında azalma sonucu kemik kaybı söz konusudur (18). Hiperparatiroidizm nedeniyle ortaya çıkan değişiklikler klasik olarak osteitis fibroza terimiyle anlatılmaktadır (103).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda PTH artışı ve yüksek döngülü kemik hastalığına neden olan birkaç faktör vardır. Bunlar azalmış renal fosfor atılımı nedeniyle gelişen hiperfosfatemi, bozulmuş renal kalsitriol üretimi, PTH'nın sekresyonunun kontrolünde bozukluk ve iskeletin PTH'nın kalsemik etkisine direncidir (102).

Fosfor retansiyonu ve hiperfosfateminin sekonder hiperparatiroidizm patogenezinde önemli faktörler olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (109). Fosfat retansiyonu PTH sekresyonunu birkaç yolla artırır:

1. Hiperfosfatemi serumda iyonize kalsiyum seviyelerini direk olarak azaltır ve böylece paratiroid bezlerinden PTH salınımı stimule eder (110).
2. Fosfor fazlalığı 25hidroksivitamin D'nin 1,25 dihidroksi D3'e dönüşümünden sorumlu olan renal 1 α -hidroksilaz aktivitesini azaltır (111). Bu da intestinal kalsiyum emilimini azaltarak, aktif iyonize kalsiyumu düşürür (112). P'un proksimal tübül konsantrasyonları, 1- α -hidroksilasyonunun belirlenmesinde önemlidir. Proksimal tübüllerde, intrasellüler P konsantrasyonlarının erken dönem KBY'de artmış olabileceği ileri sürülmüştür (28). Bu da 1- α -hidroksilaz aktivitesini düşürmek ve kalsitriol sentezini azaltmakla olabilir. Böylece renal tübül hücrelerinde artmış P konsantrasyonu kalsitriol sentezinde azalmaya ve PTH seviyelerinde artışa yol açabilir. Yükselmiş PTH ise geride kalan nefronları kompensatuar olarak kalsitriol sentezini arttırmak üzere indükler.
3. Ayrıca hiperfosfatemi direk etkiyle PTH transkripsiyonunu artırır (113, 114). PTH'nın sentez ve/veya salınımını direk olarak arttırabilir (115, 116).

Fosfor metabolizmasındaki bozukluğun yanı sıra kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda PTH sekresyonunun regülasyonu değişir. Bu hastalarda kalsiyum ile regüle PTH salınımının eşiği yükselmiştir. Bunun birkaç mekanizması vardır: Kalsitriol PTH'nın paratiroid bezinden sentez ve salınımını doğrudan etkiler ve düşük kalsitriol seviyesi PTH sekresyonunun normal feedback inhibisyonunu bozabilir (117). Ayrıca, kalsitriolün biyolojik etkisi D vitamini reseptörlerinin (VDR) yoğunluğu ile orantılıdır. VDR, intestinal

ve paratiroid bezleri içeren farklı dokularda yaygın olarak bulunur. KBY'li hastalarda VDR'nin yoğunluğu ve bağlanması azalma gözlenmiştir (28).

Paratiroid hücrelerinde vitamin D reseptör sayısında azalmanın kronik böbrek yetmezliğinde kalsiyuma bağlı PTH sekresiyonundaki değişikliklere etkisi olabilir (118). VDR sayı ve fonksiyonlarında azalmanın paratiroid bezlerin kalsitriolün inhibitör etkisine cevabında azalmaya neden olması muhtemeldir. Kalsiyum, kalsitriol ve PTH'nın VDR'nin doku içeriğini regüle ettiği gösterilmiştir (28). Kalsitriolün paratiroid dokuda kendi reseptörlerini upregüle ettiği bilinmektedir (119). Fakat azalmış vitamin D reseptör ekspresyonunun dolaşımında azalmış kalsitriol seviyesine mi, paratiroid bezlerin hiperplastik durumuna mı, yoksa üremik ortamın sonucu olan hücre fonksiyonlarında değişikliğe mi bağlı olduğu bilinmemektedir (120, 121). Üremideki VDR'de azalmaya ilaveten başarılı transplantasyon ve üreminin düzelmesinin, kalsitriolden bağımsız anormallikleri geri döndürdüğü gösterilmiştir (28). Ayrıca hiperplastik paratiroid dokudaki anormal adenilat siklaz aktivitesinin de katkısı olabilir (122).

Böbreklerin PTH'nın yıkımında en önemli rolü oynadığı ve PTH'nın metabolik klirensinin KBY'de azaldığını gösteren deliller kayda değerdir (28). Böylece PTH'nın renal yıkımının azalması da üremideki hiperparatiroid duruma katkıda bulunabilir.

PTH'nın kalsemik etkisine olan iskelet direncinin de hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm gelişimine etkisi olabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda paratiroid ekstraktı infüzyonuna kalsemik cevap subnormaldir ve hipokalseminin düzeltilmesi normal kişilere göre daha yavaştır (123). Bu değişikliklerden büyük ölçüde vitamin D metabolizmasındaki bozukluklar sorumlu görünmektedir (124). Normalde PTH osteoklastik aktiviteyi arttırarak plazma kalsiyum seviyesini ayarlarken KBY'de vitamin D direnci de gelişir ve PTH kalsiyum seviyesini ayarlamakta yetersiz kalır (103).

Mekanizmaya bakılmaksızın böbrek yetmezliği olan hastalarda genel olarak PTH seviyesinde artış ve kalsitriol düzeyinde azalma saptanır. Bunun sonucunda da artmış kemik hücre aktivitesi, yüksek kemik yapımı ve döngü hızı ile karakterize iskelet lezyonları gelişir (118).

Bütün bunların yanı sıra, böbrek fonksiyonlarının bozulması endojen olarak üretilen asitlerin atılmasını engeller. Bunun sonucunda metabolik asidoz gelişir (125) ki bu durum, osteoklastik kemik yıkımını ve kemik erimesini stimüle eder (126).

2.2.3 Düşük Döngülü Kemik Hastalığı

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen düşük döngülü kemik hastalığının çoğu vakalarını osteomalazi ve adinamik kemik lezyonları oluşturur. Osteomalazi, zayıf kemik mineralizasyonu nedeniyle kemik yoğunluğunun azalmasıdır (103). Her iki durumda da kemik döngüsü (yapım ve yıkım) azalmıştır, ancak osteomalazide aynı zamanda yeni oluşmuş kemiğin mineralizasyonda ek bozukluklar vardır. Sonuçta mineralize olmamış kemikte (osteoid) artış mevcuttur. Osteomalazide mineralize olmamış kemik kolajeni veya osteoid birikirken adinamik lezyonlarda osteoid miktarı normal veya azalmıştır. Düşük kemik döngü evrelerinin patogenezi üzerine birkaç veri mevcuttur. Bozulmuş mineralizasyon ile karakterize bu evreler D vitamini metabolizmasının değişmesinden kaynaklanabilir. Patogeneizde rol oynayan diğer bir faktör ise alüminyum birikimidir.

İlerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda osteomalazi gelişmesine yol açan bir dizi faktör vardır (102, 105). Bazı hastalarda vitamin D eksikliği saptanmıştır (127). Kalsiyum ve fosfor alımında eksiklik de bu hastalarda osteomalaziye neden olur. Düşük plazma P konsantrasyonu düşük kemik döngüsünün sebebi olabilir. İlerlemiş KBY'li hastalarda osteomalazinin varlığı ile düşük plazma CaxP değeri arasında birliktelik olduğu gösterilmiştir (28). Muhtemelen osteomalazinin gelişmesi hem D vitamini yetmezliği hem de hipofosfatemiye bağlıdır.

Adinamik lezyonlar düşük döngülü kemik hastalığının en sık şeklidir (18). Son araştırmalarda uzun süre diyalize giren hastaların % 40-60'ında adinamik lezyonlar olduğu ve PTH'nın serum seviyelerinin de normal veya orta derece artmış olduğu gösterilmiştir (128). Adinamik veya aplastik kemik hastalığı azalmış kemik yapım hızı, düşük hücre yoğunluğu ve normal veya azalmış osteoid kalınlığı ile karakterizedir. İlk kez kontamine diyalizat veya kronik alüminyum fosfat alımı nedeniyle alüminyum yüklenmesi olan diyaliz hastalarında gösterildiyse de alüminyuma maruz kalmayanlarda da saptanmıştır (129). Adinamik kemik hastalığının ortaya çıkması sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesi için kalsiyumlu fosfat bağlayıcı ajanlar ve aktif D vitamini tedavisine bağlanmaktadır. KBY'li hastalarda paratiroid bezin baskılanması ve iskelet sisteminin reseptör-downregülasyonu ile PTH'a rölatif direnç oluşması bu hastalarda kemik kitlesinin azalmasına yol açar (130). Düşük döngülü kemik lezyonlarıyla ilişkili olan diyabet, korikosteroid tedavisi ve alüminyum intokikasyonu gibi hastalıkların yanı sıra vitamin D ve oral kalsiyum karbonatın artmış kullanımı da paratiroid bezde baskılanma ve adinamik

kemik gelişmesine yol açan faktörlerdir. Bu hastalığın gelişimini önlemek için PTH seviyesi normalin 2-3 katına yükseltilmeye çalışılır (131). Ayrıca osteitis fibroza ve sekonder hiperparatiroidizmin kontrolü de adinamik kemik hastalığına neden olmaktadır (113).

Diyaliz hastalarında semptomatik kemik hastalığında artmış insidansla ilişkili bulunan faktörler arasında fenitoin ve/veya fenobarbital ile uzun süreli tedavi de vardır (132). 10-12 yıl öncesine kadar oral alüminyum alımına bağlı alüminyum birikimi osteomalazi ve adinamik kemik lezyonlarının kronik böbrek yetmezliği hastalarında majör nedenini temsil etmekteydi (133).

2.2.4 Renal Osteodistrofinin Histolojik Özellikleri

Renal osteodistrofi 5 histolojik subtipi olan komplike bir hastalıktır. Bunlar; hafif kemik hastalığı, hiperparatiroid kemik hastalığı, miks kemik hastalığı, osteomalazi ve düşük döngülü kemik hastalığı'dır. (Bkz. Ek 3) (134).

Yüksek döngülü kemik lezyonlarından en sık görüleni osteitis fibroza'dır. Bu durum kemiğin devamlı yüksek serum PTH cevabını yansıtmaktadır. Biyopside artmış osteoklast sayısı ve hacmi ile karakterize aktif kemik yıkımı ve trabeküler kemikteki yıkım odaklarının sayısında artış görülmektedir. Osteoblastik aktivitede artmış ve osteoblastik-osteoklastik aktivitedeki kombine artış sekonder hiperparatiroidizmdeki yüksek hızlı remodeling ve döngünün nedenidir (105, 107). Sekonder hiperparatiroidizmde sıkça yumuşak doku kalsifikasyonları gelişir (135). En sık korneal ve konjunktival kalsifikasyon görülür, ayrıca vasküler kalsifikasyon, böbrek ve akciğer parenkiminde de kalsifikasyon saptanır. Renal osteodistrofide periartiküler kalsifikasyon da saptanır. Bu lezyonlar genelde el bileği, dirsek, kalça, klavikula, vertebralar ve meniskusların kırıkdağını tutar (136, 137). Yumuşak doku kalsifikasyonları genelde kalsiyum fosfor çarpımı 65-75 mg/dl'den büyük olanlarda görülür (112, 138). Bu aynı zamanda PTH artışının sebat etmesi nedeniyle de olabilir; çünkü bu durumda kemikten kalsiyum ve fosfat salınımı devam etmektedir. Ghacha ve arkadaşları yaygın metastatik eklem kalsifikasyonunun renal transplantasyondan sonra geri dönüşlü olduğunu göstermişlerdir (138).

Düşük döngülü kemik hastalığının en çarpıcı histolojik göstergesi osteomalazidir. Osteomalazi alüminyum intoksikasyonu, vitamin D yetmezliği, hipokalsemi veya asidoz varlığını yansıtır (99). Defektif kemik mineralizasyonun sonucudur. Mineralizasyon hızı kolajen sentezinin hızından daha yavaştır. Mineralizasyondaki primer defekt nonmineralize

osteoidin aşırı birikmesiyle (112) veya mineralize olmayan kemikte kolajen birikmesiyle sonuçlanır (139). Osteoplastik aktivite belirgin olarak azalmıştır. Biyopside normal veya azalmış osteoid miktarı, azalmış osteoplast ve osteoklast sayısı görülür (105, 107). Adinamik veya aplastik kemik hastalığı ise mineralizasyon defekti olmadan düşük kemik yapım hızının olması ile karakterizedir (99). Kronik böbrek yetmezliğinde görülen kemiğin adinamik lezyonlarının gelişimine katkıda bulunan faktörler alüminyum yüklenmesi yanı sıra yüksek dozda kalsiyumlu fosfat bağlayıcı antasit ve vitamin D kullanımı ile PTH baskılanmasını kapsamaktadır (128).

Bazen biyopside hem osteitis fibroza hem de osteomalazinin histolojik belirtileri vardır. Bu durum renal osteodistrofinin miks lezyonu olarak isimlendirilir (140) ve sekonder hiperparatiroidizmin yüksek döngülü lezyonları ile osteomalazi veya adinamik kemiğin düşük döngülü hastalığı arasındaki geçişi temsil etmektedir (108).

Renal osteodistrofisi olan hastaların % 20'sinde osteoskleroz (artmış kemik yoğunluğu) saptanır (103).

Renal osteodistrofide kemik dokusunun miktarında azalma kemik yoğunluğunda azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu durum trabeküler kemikten zengin bölgelerde (omurga, proksimal femur, önkol) en barizdir. KBY'li hastalarda kemik kaybı diyalize başlamadan hemen önce veya diyaliz evresinde sık gözlenmektedir (141). Uzamış şiddetli hiperparatiroidizm ve uzun hemodiyaliz süresi ciddi kemik kaybı nedenleridir (142). İlerlemiş osteoporozda patolojik fraktürler meydana gelebilir. Kronik böbrek hastalığı olanlarda fraktür riski çok artmış olmasına rağmen KMD ölçümleri ile korele değildir (55). Omurga radyografisinde kırıklar kama şeklinde vertebra, bikonkav (*fish vertebra*) veya yassılaştırmış vertebral korpus olarak görülmektedir (99).

Bu popülasyonda klinik sonuçları gösteren KMD veri tabanları olmadığı için WHO sınıflandırmasının kronik böbrek hastalığı olanlara uygulamak uygun değildir. Kemik hastalığının sınıflandırılması KMD ile ölçülebilen kemik miktarı ve kısmen kemik döngüsünün fonksiyonu olan kemik kalitesinin birleşimini temel almalıdır. Bu nedenle son zamanlarda *National Institutes of Health (NIH)* tarafından kronik böbrek hastalığında görülen osteoporoz artmış kırık riski eğilimine neden olan kemik gücünde azalma ile karakterize bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmıştır. Kemik gücü iki özelliğin birleşimini yansıtmaktadır- kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi. Kronik böbrek hastalarında kemik bozukluğunu tarif etmek için "osteoporoz" terimi yerine "renal osteodistrofi" teriminin kullanılması önerilmiştir. Ayrıca KMD ölçümünün standardizasyonunun kemik kitlesini ırk, yaş ve cinsiyete göre düzelten Z skoruna göre yapılması ve bu hastaların kemik

yoğunluğuna göre ‘‘düşük kemik yoğunluklu’’ ve ‘‘yüksek kemik yoğunluklu’’ olarak 2 gruba ayrılması önerilmiştir. Düşük kemik yoğunluğu Z skorunun (-1) veya daha düşük olması ile tanımlanmıştır (55).

Renal osteodistrofinin kliniğinde kemik ağrısı, proksimal miyopati, iskelet deformiteleri, büyümede gecikme ve yumuşak doku ve vasküler kalsifikasyonlar gibi belirtiler izlenmektedir. Uzun süreli diyaliz tedavisinde amiloid birikiminin klinik belirtileri saptanır. ‘‘Kalsifilaksis’’ cilt, subkutan doku ve/veya kasların nekrozudur. Bu durum PTH, kalsiyum ve fosfor seviyelerinde yükselme ile ilişkili bulunmuştur (112).

2.2.5 Renal Osteodistrofinin Tedavisi

Renal osteodistrofi tedavisinin amaçları şöyle sıralanabilir:

1. Normal serum kalsiyum ve fosfor seviyesinin korunup paratiroid bezlerde hiperplazi devamının önlenmesi.
2. Ekstraskleal kalsifikasyonların önlenmesi.
3. Alüminyum ve demir fazlalığı gibi toksik ajanlara maruziyetten kaçınılması.
4. Vitamin D sterollerinin uygun kullanımı.

Tedavide diyette fosfor alımı günde 400-800 mg’a azaltılır. Bu kısıtlama serum PTH seviyesini azaltabilir (114, 143). Gerekirse fosfat bağlayıcı antasitler kullanılır. Bunlar intestinal lumende çözünürlüğü düşük fosfor kompleksleri oluşturarak bağırsaklardan fosfat emilimini azaltırlar. Kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat, kalsiyum sitrat veya magnezyum karbonat fosfat-bağlayıcı ajan olarak kullanılırlar.

Diyette fosfat kısıtlanması, uygun kalsiyum alımı, diyalizatta uygun kalsiyum seviyelerinin kullanımı ve fosfat-bağlayıcı ajanların düzenli kullanımına rağmen hastaların önemli bir kısmında sekonder hiperparatiroidizm gelişmektedir. Dolayısıyla pek çok KBY’li hastada yüksek dozlarda vitamin D3 veya D2 gibi aktif vitamin D sterollerinin kullanılması gerekmektedir. Bunlar PTH sekresyonu ve kemik döngüsünü azaltmakta ve serum kalsiyumu arttırmakta etkilidir (112). Serum osteokalsin seviyesi (kemik Gla-proteini) osteoblastik aktivitenin endeksi olarak kullanılabilir (150). OC seviyesi KBY hastalarında yüksektir. Serum PTH seviyesi sıklıkla sekonder hiperparatiroidizm ve kemik hastalığın şiddetini ölçmek için kullanılır (143, 151, 152). Kalsifediol veya 25(OH)D3 sekonder hiperparatiroidizmin kontrolünde etkili olabilir (144, 145). Kas-iskelet sistemi semptomlarında düzelme, serum ALP seviyelerinde düşme, osteitis fibrozanın histolojik

şiddetinde azalmaya neden olurlar. Plazma ALP seviyesi sekonder hiperparatiroidizmin iyi belirteçidir. ALP ölçümü ayrıca osteitis fibroza'da kemiğin vitamin D tedavisine cevabının monitorizasyonunda da faydalıdır (150). Semptomatik renal osteodistrofide kalsitriolün (1,25(OH)2D3) etkinliği de gösterilmiştir (146, 147). Parenteral kalsitriol kullanımıyla PTH seviyesinde düşme (148) ve paratiroid bezlerin boyutlarında küçülme de elde edilir (149). Oral 1αhidroksivitamin D tedavisi de benzer şekilde etkili bulunmuştur (150, 151). Kalsitriol tedavisinin riskleri hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve serum PTH'in aşırı baskılanmasıdır (112).

Bifosfonatlar da üremik kemik hastalığı olanlarda ilgi çeken bir yaklaşımdır. Bu hastalarda bifosfonat kullanımı için üç endikasyon vardır:

1. Kemikten artmış kalsiyum salınımına bağlı hiperkalsemi.
2. Artmış PTH etkisine bağlı kemik döngüsünde aşırı yükselme.
3. Yüksek CaxP değerine bağlı ekstraösöz kalsifikasyonlar (kalsifilaksis) (153).

Renal osteodistrofinin tedavisinde bifosfonatlar yanı sıra estrogen, SERM'ler, kalsitonin ve androjenler/anabolik steroidler de söz konusu olmuştur ancak bu ajanların hiçbiri şu ana kadar ABD'de ve Avrupa ülkelerinin çoğunda renal osteodistrofide kullanım için onaylanmamıştır. Şu anda en güvenli ve etkili yaklaşım bu hastalarda kemik döngü anormalliklerinin düzeltilmesi gibi görünmektedir (55).

Metabolik asidozun düzeltilmesi de tedavi stratejileri arasındadır (154). Asidoz fizyokimyasal kemik mineral çözülmesini indükler, osteoklastik kemik yıkımını artırır ve osteoblastik kemik yapımını azaltır (155, 126). Asidoz varlığının ve PTH yüksekliğinin kemikten kalsiyum salınımını arttırmada, osteoklastik fonksiyonu stimüle etmede ve osteoblastik aktiviteyi inhibe etmede aditif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (156). Kalsiyum karbonat etkili bir tampondur ve hücre dışı sıvıda bikarbonat konsantrasyonunu yükselttiği saptanmıştır. Eğer kalsiyum karbonat hiperkalsemi oluşturmadan serum bikarbonatı arttıracak kadar yeterli miktarda kullanılamazsa, sodyum bikarbonat kullanılabilir. Alkalozdan kaçınmalıdır, çünkü yumuşak dokularda kalsiyum fosfat birikimine neden olabilir (112).

İlerlemiş hiperparatiroidizmi olan hastalarda paratiroidektomi uygulanmalı. Endikasyonlar şöyle sıralanabilir;

- Serum kalsiyum seviyesinin 11.5-12 mg/dl üstünde olmasıyla karakterize persistan hiperkalsemi.
- İnaçtı kaşıntı.

- Diyetle fosfor kısıtlanması ve fosfat-bağlayıcı ajanların düzenli kullanımına rağmen progresif ekstraskelatal kalsifikasyonlar ve/veya persistan hiperfosfatemi.
- Şiddetli iskelet ağrısı ve kırıklar.
- Kalsifilaksis (148).

2.3. Renal Transplantasyon Ve Osteoporoz

2.3.1 Renal Transplant Alıcılarında Kemik ve Mineral Metabolizması ve Kas-İskelet Sistemi Komplikasyonları

KBY sürecinde kemik hastalığı sekonder hiperparatiroidizm, kalsitriol eksikliği, fosfat birikimi, metabolik asidoz ve bazen de alüminyum birikimine bağlı gelişir. Ayrıca diyaliz süresi, tipi, diyet, serum fosfor düzeyleri ve fosfor bağlayıcı ajan kullanımı da etkili olmaktadır. Renal transplantasyondan sonra ise ana kemik bozuklukları osteoporoz, renal osteodistrofi ve hemodiyalize bağlı amiloidoz sonucunda gelişen osteoartropatidir (157).

Renal transplantasyondan sonra uygun böbrek fonksiyonları sağlandığında bağırsakta kalsiyum emiliminin düzelmesi, kalsitriol sentezinin restorasyonu, fosforun renal atılımı, indirek depolanmış alüminyum klirensi ve genellikle inkomplet olmakla birlikte PTH hipersekresyonunun düzelmesi olumlu etkiler olarak sayılabilir (158, 159). Renal transplantasyon sonrası sekonder hiperparatiroidizmin iskelet belirtileri azalmaktadır. İyi fonksiyon gören renal transplantı olan kişilerin çoğunun kemik yapım oranları normaldir fakat önemli bir kısmında da trabeküler kemiğin osteoid yüzeyinde ve yıkım yüzeyinde artış devam etmektedir. Adinamik kemik lezyonları daha nadirdir ve başarılı renal transplantasyondan sonra düzelebilir (158). Ancak endojen olarak hipofosfatemi, hiperkalsemi, hiperkloremik metabolik asidoz ya da eksojen immünsupresif ajan olarak kullanılan prednizolon ve siklosporin A'nın kemik hastalığının ilerlemesini arttırdığı gösterilmiştir (28). Osteoporoz, spontan kırıklar, avasküler nekroz, kemik ağrısı sendromu ve çocuklarda büyüme bozukluğu renal transplant alıcılarında belirgin klinik problemler olarak görülmektedir (158, 160).

Hiperkalsemi renal transplantasyondan sonra hastaların % 43'de saptanır (161), ayrıca sıklığı diyaliz tedavisinin süresine ve muhtemelen transplantasyon zamanında var olan paratiroid bez hiperplazisine bağlıdır (162). Katkıda bulunan başka faktörler de vardır.

Renal transplantasyondan sonra fonksiyonel böbrek greftinin varlığı kronik böbrek yetmezliği için karakteristik olan renal 1,25-dihidroksivitamin D üretimindeki defisiti düzeltmektedir. Hiperfosfateminin düzelmesiyle kalsitriol sentezi daha da artar. Transplantasyondan sonraki 6 ay içinde paratiroid bez hiperplazisinde sıklıkla düzelmeye başlasa da (158) hastaların çoğunda erken posttransplant dönemde devamlı yüksek PTH seviyeleri saptanır. Tüm bu faktörler bağırsaktan artmış kalsiyum emilimi, kemikten artmış kalsiyum mobilizasyonu ve artmış renal tübül kalsiyum geri emilimine neden olur ki

bunların her biri hiperkalsemi gelişmesine ve kemik kitlesinde azalmaya (158) katkıda bulunur.

Renal transplantasyondan sonraki ilk birkaç ayda hiperkalsemi oldukça şiddetli olabilir ve serum kalsiyum seviyeleri 15 mg/dl'ye ulaşabilir. Hiperkalsemi allogreft disfonksiyonuna neden olabilir ve nadir olarak periferik iskemi gelişebilir (kalsifilaksis) (163). Transplantasyondan önce ilerlemiş sekonder hiperparatiroidizmi olanlarda bu risk en yüksektir. Çoğunlukla renal transplantasyondan sonra görülen hiperkalseminin derecesi daha az şiddetlidir. Bu vakalarda serum kalsiyumu genelde 10.5-12 mg/dl arası olur, hiperkalsemi atakları aralıklı ve kısa sürelidir. Bu düzeyde olan serum kalsiyum seviyeleri genelde iyi tolere edilir ve renal allogreftin fonksiyonları üzerinde ters etkileri yoktur (164). Hastalık genelde 12 ayda düzelir (165). Hastaların % 4-10'da hafif veya orta derece hiperkalsemi 1-5 yıl arasında devam edebilir. Renal transplantasyondan 1 yıl sonra serum kalsiyum seviyeleri 12.5 mg/dl üzerinde sebat ederse elektif paratiroidektomi düşünülmelidir (166). Başarılı renal transplantasyondan sonra semptomatik tümoral kalsinosiste hızlı düzelmeye görülebildiği ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperkalseminin bifosfonatlar ile düzeltilebileceği gösterilmiştir (167).

Renal transplantasyonun erken postoperatif döneminde hipofosfatemi de siktir (168). Majör neden persistan sekonder hiperparatiroidizmdir ki bu durum azalmış renal tübüler fosfat geri emilimi ve artmış renal fosfat atılımına neden olur (166, 169, 170). Farmakolojik dozlarda glukokortikoidler ve düşük 1,25(OH)₂vitamin D₃ seviyeleri de renal fosfor atılımını arttırabilir, bu renal fosfat kaybını daha da ağırlaştırabilir (171). Bazı hastalarda fosforun tübüler geri emiliminde primer defekt ortaya çıkar ve bu hastalar normal serum PTH seviyelerine rağmen idrarla büyük miktarda fosfor atabilirler (166, 169, 170, 172). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar KBY ve erken dönem transplantasyonda fosfatüriyi indükleyen fosfatonin adında bir humoral faktörün varlığını kuvvetle telkin etmektedir. Bu faktör fosfatın fraksiyonel atılımını arttırmaktadır. Bu faktörün transplantasyondan sonra sebat etmesi bu hastalarda fosfatüri ve hipofosfatemiye neden olmaktadır (168).

Hipofosfateminin kliniği oldukça değişkendir- bazı hastalar yorgunluk, proksimal kas zayıflığından şikayet ederler (173). Hipofosfatemi aylarca devam edebilir ancak osteomalazi nadiren gelişir (174). Serum fosfor seviyeleri 1.0 mg/dl'nin altında olan semptomatik hastalara oral fosfor takviyesi verilmeli ve serum fosfor seviyesi düzenli olarak monitorize edilmelidir. Fosfor takviyesi yaparken sodyum tuzu yerine potasyum tuzu tercih edilmelidir. Böylece ekstraselüler hacim genişlemesi önlenip proksimal

nefrondan fosfat geri emiliminde azalmanın ve dolayısıyla renal fosfat atılımında artışın önüne geçilebilir (175).

Posttransplant osteopeni renal transplantasyondan sonra sık görülür ve neredeyse tüm hastalarda beş yıl içinde düşük kemik kitlesine dair deliller bulunur (148, 176, 177). Hastaların % 60'a varan oranında renal transplantasyon sonrası ilk 6-18 ayda kemik kitlesinde ostoporoz tanımını karşılayacak şekilde hızlı ve önemli azalma gösterilmiştir (24). Julian ve arkadaşları erişkinlerde renal transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda lomber omurga kemik kitlesinde azalma ve sekonder hiperparatiroidizmde histolojik düzelme saptamışlardır (178). Vertebral kemik mineral içeriğindeki azalmanın bir kısmı erken posttransplant dönemde sekonder hiperparatiroidizmin düzelmesi nedeniyle PTH'nın trabeküler kemik hacmi üzerinde trofik etkisinin kaybolmasına atfedilebilir (158). Daha sonraki dönemde de KMD azalmış, fraktür oranı ise artmış olarak kalır; bu değişiklikler azalmış kemik yapımı ve döngüsü ile ilişkilidir ki bu bulgular glukokortikoidlerin kemik üzerinde bilinen etkileri ile tutarlıdır (158, 178). Genel olarak steroid tedavisinin transplantasyondan sonra düşük-döngülü iskelet lezyonlarının gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak bazı çalışmalar transplantasyondan önce adinamik renal osteodistrofisi olan renal greft alıcılarında prednizon ve diğer immünsupresif ajanlarla tedavinin normal osteoblastik aktiviteyi ve kemik yapımının restorasyonunu dışlamadığını göstermektedir (158). Kemik yapımını ve döngüsünü hem kortikosteroidler hem de siklosporin etkiler (158). Renal transplantasyondan sonra görülen hızlı kemik kaybı, osteopeni ve iskelet morbiditesinin cinsiyete bağlı olduğu saptanmıştır; kadınlar öncelikle lomber omurgadan kemik kaybederken erkekler femur boynundan kaybeder (179). Fakat osteopeni gelişimi renal transplantasyon alıcıları ile sınırlı değildir ve kemik kitlesinde azalmalar kalp ve karaciğer transplantasyonu geçiren hastalarda da gösterilmiştir (180, 181). Grotz kemik kitlesinin yüksek doz prednizolon nedeniyle böbrek naklinden sonra ilk 2 posttransplant yılda azaldığını fakat daha sonra preoperatif değerlere ulaşmadıysa da tekrar arttığını tespit etmiştir (182). Transplantasyondan 10 yıl sonra KMD ve kemik biyopsisi ile değerlendirilen bir hasta grubunun çoğunda aksiyel mineral yoğunluğu normal, femur boynu kemik mineral yoğunluğunda azalma gözlenmiştir. Biyopside hastaların % 46.5'de miks üremik osteodistrofi, % 23.2'de adinamik kemik hastalığı, % 13.9'da hiperparatiroid hastalık ve sadece % 16.3'de kemik normal saptanmıştır (183).

Yüksek immünesupresif dozlarda ilaç ve özellikle kortikosteroid kullanımının iskelet üzerinde zararlı etkileri vardır. Bu durum genel olarak transplantasyon alıcılarında osteopeni ve osteoporoz gelişiminin majör nedeni olarak değerlendirilir (184, 185). Ancak osteodistrofi, osteomalazi veya adinamik kemik hastalığı da transplantasyon sonrası osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir ki tüm bu faktörler transplantasyon sonrası düzelen yaşam kalitesini düşürmektedir (24). Ayrıca posttransplant kemik kaybının kişisel eğilime de bağlı olduğu ve kemik mineral yoğunluğunun poligenik olarak belirlendiği de bildirilmiştir (186).

Organ transplantasyonunun amacı sadece kişinin hayatını uzatmak değil, aynı zamanda yaşam kalitesini arttırmaktır. Ancak, transplantasyondan sonra ortaya çıkıp yaşam kalitesini etkileyebilen sık görülen komplikasyonlardan biri kas-iskelet ağrısıdır. Renal transplantasyon (187) veya kalp transplantasyonu (188) geçiren hastaların üçte birinde çeşitli kaynakları olan kas-iskelet ağrısı görülmektedir. Transplantasyondan sonra kas-iskelet ağrısına neden olabilecek hastalıklar arasında hiperparatiroidizm, polinöropati, gut ve kemik deformateleri sayılabilir (189). Primer kas-iskelet ağrısı renal greft alıcılarının % 19- 35’de rapor edilmiştir (187, 190). Son zamanlarda organ transplantasyonundan sonra nadiren ortaya çıkan ancak greft alıcılarının yürümesini engelleyerek yaşam kalitesini önemli derecede bozan bir ağrı sendromu tanımlanmıştır. Kalsinörin-inhibitörü ile indüklenmiş ağrı sendromu (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome-CIPS, simetrik kemik ağrısı sendromu) olarak adlandırılan bu durum kalsinörin-inhibitörleri olan siklosporinin ve takrolimusun yüksek serum seviyeleri ile bağlantılıdır ve ilacın serum seviyesi düşürülünce rahatlayan derin, simetrik alt ekstremitte istirahat ağrısı ile karakterizedir (191). Renal transplantasyondan kısa süre sonra ortaya çıkıp siklosporin A dozu ve seviyesinde azalma ile düzelme gösteren başka bir sendrom da refleks sempatik distrofi (RSD). Bu durum alt ekstremitte eklemlerinde (dizlerde veya topuklarda) ağrı ile karakterizedir (192). Kol ve bacaklardaki ağrı eklem ağrısı veya patolojik statik nedeniyle oluşan sekonder fibromiyalji sonucu da ortaya çıkabilir. Fraktür ve büyük kasların patolojik statik gerilimi nedeniyle fibromiyalji sendromu gelişir. Renal transplant alıcılarında erken posttransplant dönemde hastaların % 10.47’de ortaya çıkan ve kalça, diz veya ayak bileğini etkileyen şiddetli spontan osteoartiküler ağrı da tanımlanmıştır. Nedeni açıklanamayan bu durumun serum ALP seviyelerinde artış ve MRG’de kemik iliği ödemi veya hemoraji ile birlikte olduğu ve yaklaşık 3 ay sürüp kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir (197). Ağrıyı provoke eden nedenler arasında düşük KMD skorunun

olabileceği düşünölmüş ancak renal transplant alıcılarında osteoartiköler ağrı ile KMD'de azalma arasında bir ilişki saptanamamıştır (198). Ancak transplantasyondan sonra kemik ağrısının en sık nedeni kortikosteroid ile immünsupresif tedavinin nedeni olduğu osteoporozdur. Posttransplant osteoporozun tipik belirtisi bel ağrısıdır. Transplantasyondan sonra ortaya çıkan kas-iskelet ağrısı hastayı yürümekten caydıran ve yaşam kalitesinde belirgin azalmaya nedeni olan şiddetli bir komplikasyondur (191). Ağrı omurga ve ekstremitelerde demineralizasyonla doğrudan ilişkilidir. Klodronat ve kalsitoninin kemik ağrısını azalttığı bilinmektedir (193, 194, 195). Analjezik etkinin nedeni artmış osteolizin inhibisyonudur, kalsitoninin ayrıca santral etkisi de vardır. Tedavi süresince önemli yan etki saptanmadığı gibi özellikle greft disfonksiyonu gözlenmemiştir. Osteoporoz nedeniyle ortaya çıkan ağrının tedavisinde kalsitonin tercih edilmektedir (193). Bir çalışmada bifosfonat grubundan olan klodronat tedavisi ile bel ağrısında % 60 azalma, bacak ağrısında % 29 azalma saptanmış, kalsitonin ile ise üst ekstremitte ağrısında % 25, alt ekstremitte ağrısında ise % 40 iyileşme görölmüştür (196). Sonuç olarak, osteoporotik greft alıcılarında kemik ağrısı güvenli olarak klodronat veya kalsitonin ile tedavi edilebilir. Klodronatın kalsiyum ile kombinasyonu üstün ilaç rejimidir ve analjezik medikasyona böbrek fonksiyonları açısından ek riski olmayan uygun bir alternatif veya ektir.

Renal transplantasyondan sonra tendonit ve spontan tendon rüptürü muhtemelen tendon insersiyolarında erozyona nedeni olan hiperparatiroidizm ve kortikosteroid tedavisinin sonucudur (199). En sık etkilenen bölgeler aşil, kuadriseps ve rotator manşon tendonudur.

Yetmezlik stres kırığı renal greft alıcılarının semptomatik kalça eklemlerinde % 92 oranında bildirilmiştir (200). Lezyonlar MRG ile teşhis edilir, geçicidirler ve 1 yıl içinde kendiliğinden kaybolurlar.

Osteomyelit ve septik artrit hemodiyaliz ve renal transplantasyonla ilişkili sık komplikasyonlardır. İmmünsupresif tedavi ve hastanın azalmış direnci sonucu ortaya çıkar (201). Kas-iskelet sisteminin herhangi bir bölgesini etkileyebilir (99).

Transplant alıcılarında steroid tedavisi ayrıca osteonekroz (avasköler nekroz) nedeni olarak da kemik ağrısına sebebiyet verebilir. Osteonekroz transplantasyon cerrahisi ile ilişkili en ağır iskelet sistemi komplikasyonudur. Renal transplantasyondan sonraki 3 yıl içinde hastaların yaklaşık % 15'de osteonekroz gelişir (202, 203).

Osteonekroz risk faktörleri kortikosteroidlerin kümülatif dozu ile ileri yaş ve transplantasyon öncesi diyaliz süresini içerir. Kalp, karaciğer ve kemik iliğı transplantasyonu geçirenlerde; uzun süreli diyaliz ve/veya renal transplantasyondan sonra

osteonekroz gelişiminde glukokortikoidlerin kritik patojenik rolü öne sürülmektedir (201, 204, 205). Kortikosteroidlerin osteonekroz gelişimine katkıda buldukları mekanizma tespit edilmemiştir. Bu ajanlar kemik iliğinde yağ hücrelerinin birikmesine ve böylece kemik içi hidrostatik basıncın artmasına ve kemik içinde kan akımının değişmesine neden olurlar (206). Öte yandan kortikosteroidler kemiğin yapısal bütünlüğünün kaybına neden olan mikrofraktürlerin onarımı sürecine müdahale ederler.

Osteonekroz genelde yük taşıyan bölgelerde başlar; erişkinlerde en sık etkilenen yerler femur başı ve boynudur, ancak distal femur, proksimal tibia ve humerus başı, talus, kuboid ve karpal kemikler de etkilenir (99, 207, 208). Osteonekroz bir hastanın birden fazla yerinde görülebilir. Bir çalışmada, osteonekroz gelişen renal transplantasyon alıcılarının % 85’de iki yer tutulurken, % 27’de üç veya daha fazla lokalizasyonda saptanmıştır (209).

Pediyatrik hastalarda steroid tedavisinin alterne kullanımı ve rekombinan insan büyüme hormonunun kullanımına rağmen büyüme bozukluğu renal transplantasyondan sonra majör klinik problem olarak kalmaktadır (158). Nedeni glukokortikoid tedavisinin somatotropik hormon aksının bütünlüğünü çeşitli seviyelerde etkilemesi ve direk olarak dokuda lokal büyüme faktörlerini baskılamasıdır (210). Büyüme bozukluğu olan kişilerde değerlendirilen kemiklerin boyutu daha küçük olduğu için konvansiyonel DXA yaşa göre beklenenden düşük olacaktır. Dolayısıyla kronik renal hastalık nedeniyle büyüme gecikmesi olan çocuklar için kemik kaybının derecesini göstermek için yaşa göre değil boya göre ayarlanmış Z-skorunun kullanımı daha iyi bir endekstir (158).

2.3.2 Steroid Kullanımına Bağlı Osteoporoz

Osteoporoz kortikosteroid tedavisinin iyi belgelenmiş bir yan etkisidir. Steroid tedavisidir sekonder osteoporozun en sık nedenlerinden biridir. Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar ve immünsupresif ajanlar olması kullanım alanını arttırmaktadır. Glukokortikosteroid ilaçlar posttransplant immünsupresif programların yapıtaşı olarak kalmaktadır ve rejeksiyon ataklarının tedavisinde kritik öneme sahiptirler (211). Buna karşın bu ilaçların yan etkileri çok ciddi boyutlardadır.

Yüksek doz glukokortikoid alan hastalarda gözlenen klinik bulgular periferik subkutan yağ dokusunda atrofi ile sentripedal obezite, ciltte incelme ve frajilitede artış, ekimoz, proksimal kas güçsüzlüğü, sıvı retansiyonu, hiperglisemi ve sıklıkla vertebral

kırıklardır. Kırıkla sonuçlanan kemik kaybı, glukokortikoid tedavisi sırasında en sıklıkla karşılaşılan anormal durumdur (28).

Steroidlerin 1948 yılında terapötik amaçlarla ilk kullanılmalarından bu yana osteoporozla ilişkili oldukları görülmüştür (212). Glukokortikoidlerin osteoporoz ile birlikteliği, kemik ve mineral metabolizması üzerine etkileri yaygın olarak incelenmektedir (213, 214). Glukokortikoid tedavisi erken ve bazı durumlarda dramatik trabeküler kemik kaybı ile ilişkilidir. Kortikal kemik üzerine etkileri daha zayıftır. Glukokortikoidlerin kronik tedavisinin ortaya çıkardığı osteoporoz klinik olarak yaşa bağlı osteoporozla benzer (215). Kemik kaybının derecesi lokalizasyona, altta yatan hastalığa ve tedavi süresine bağlıdır ve 1-2 yıllık kullanımda % 3 ile % 20 arasında değişir. Glukokortikoidlerin oluşturduğu kemik kaybının iki nedeni vardır:

1. Osteoblastik kemik yapım aktivitesinin direk baskılanması.
2. Osteoklastik aktivitenin PTH tarafından stimülasyonu ile artmış kemik yıkımı (211).

Hakim anormalliğin, osteoblastların replikasyon, migasyon, differansiasyon ve yaşam süresinde azalmaya ve böylece kemik yapımının inhibisyonuna bağlı olması nedeniyle, primer osteoporozdan farklıdır. Glukokortikoidlerin majör toksisitesi osteoblastogenezin direk inhibisyonu, matür osteoblast ve osteositlerde apoptoza neden olmalarıdır (216).

Steroidler osteoblast fonksiyonunu ve böylece kemik yapımını ve kolajen üretimini baskırlar. Glukokortikoidler osteoblastların diferansiasyonunu azaltırlar. Fizyolojik konsantrasyonlarda diferansiye olmuş osteoblastların fonksiyonlarını güçlendirirler (28), uzamış maruziyet ve suprafizyolojik konsantrasyonlarda tip I kolajen sentezini inhibe ederler. Bu etkiler histolojik olarak osteoid yüzey ve mineral apozisyon oranında belirgin azalmalar ile (217), biyokimyasal olarak da düşük serum osteokalsin seviyesi ile yansımaktadır. Kortizole maruziyetin ilk 24 saati sırasında kolajen sentezi artarken, 48-96 saat kültüre edildikten sonra kolajen sentezi belirgin olarak inhibe olur. 48 saatte kortizol DNA sentezinde azalmaya sebep olur ve histolojik kesitlerde azalmış mitozun görülmesi bunu doğrular (28).

Glukokortikoidlere bağlı osteoporoz, kalsiyum homeostazını aksi yönde etkileyen çok sayıda faktörün sonucudur. Glukokortikoidlerin kemik üzerine direk etkisi, kalsiyum emilimi, kalsiyumun böbrekteki regülasyonundaki anormalliklerin, sekonder hiperparatiroidizm, büyüme faktörlerinin inhibisyonu ve gonadal hormon sekresyonu üzerine etkilerinin hepsinin kemik kaybına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (218).

Glukokortikoidler osteoblastik aktivite ve kolajen sentezini direk olarak inhibe eder (219, 220) ve progenitör hücrelerin tamamen matür osteoblastlara diferensiasyonunu engeller (221). Bu etki lokal büyüme faktörlerinin üretimindeki değişiklikler ile birlikte (IGF ve bağlayıcı proteinler ve prostaglandinler). Glukokortikoidlerin kemik yapımını azalttığı hipotezi histomorfometrik çalışmalarla desteklenmiştir. Her bir remodeling siklusunda, replase edilen kemiğin toplam miktarının % 30 oranında azaldığı gösterilmiştir. Osteoblast benzeri hücreler, glukokortikoid reseptörlerine sahiptir ve glukokortikoidler osteoblast replikasyon ve differansiasyonu üzerine direk inhibitör etkiye sahip görünmektedir. İlaveten, glukokortikoidler PTH, 1,25-(OH)₂-D, prostaglandinler, ve büyüme faktörlerine cevabı modüle ederek osteoblastlara etki eder (28). Ayrıca, IGF-1 ve testosteron gibi anabolik hormonların yapımını azaltarak da osteoblastları indirek olarak engellerler (18).

PG-E2 kemikte kolajen ve nonkolajen sentezini stimüle eder (28). PG-E2 organ kültürlerinde kemik tarafından üretilir ve PG-E2 üretimi glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. PG-E2 glukokortikoidler ile tedavi edilen kemiğe eklendiği zaman DNA ve kolajen sentezinde glukokortikoidlere bağlı azalma tersine döner. Bu düzelme, glukokortikoidlerin inhibitör etkisinin kısmen prostaglandin üretiminin inhibisyonu ile olduğunu göstermektedir.

IGF-1 veya somatomedin-C iskelet büyümesini stimüle ettiği bilenen büyüme hormonu bağımlı polipeptitlerdir. Somatomedin-C aktivitesi aşırı glukokortikoid alan hastaların serumunda azalmıştır (28). Glukokortikoidlerin pitüiter bezden büyüme hormonu sekresyonunu ve IGF-1 ile TGF- β 'nın lokal üretimini azalttıkları gösterilmiştir. Böylece kemik yapımını indirek olarak baskırlar (218). Glukokortikoidler aynı zamanda bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltarak ve kalsiürik etkiyle kemik yıkımını hızlandırır. Böylece hafif sekonder hiperparatiroidizme neden olurlar (211, 222). Glukokortikoidlerin kalsiyum metabolizması ve kemik remodelingi üzerinde etkileri komplikedir. Yüksek doz steroid tedavisi (10 mg/gün prednizolon'dan fazla) bağırsak mukozasına direk etki ederek kalsiyum emilimini azaltır. Glukokortikoidler kalsiyumun membran veziküllerin fırçaması kenarından başlangıçta olan uptake'ini değiştirmezler, kalsiyum bağlayan proteinlerin sayısını azaltırlar ve mitokondriyelerden kalsiyum salınımını mitokondriyal ATP'nin kaybına yol açarak inhibe ederler. Kalsiyumun parasellüler geri alınımının arttığı da rapor edilmiştir. Bu artış, glukokortikoidler tarafından Na-K-ATP'az pompasının stimülasyonuna sekonder olabilir. Fakat kalsiyum transport mekanizmalarında oluşan bu defektlerin her birinin rölatif katkısı bilinmemektedir (28).

Kalsiyum emiliminin azalması sekonder hiperparatiroidizm yanı sıra plazmada 1,25-dihidroksivitamin D artışı ile sonuçlanır (222). Glukokortikoidlere bağlı D vitamini yetmezliği olduğu düşünülmele birlikte 1,25(OH)2D'nin hem düşük hem normal seviyeleri rapor edilmiştir. Bu zıtlık diyetdeki alıma, D vitamini emilimindeki farklılıklara ve güneş ışığına maruziyetteki farklılıklara bağlı olabilir, ayrıca hastanın genel durumuyla birlikte altta yatan hastalık da önemlidir. Serum 25(OH)D, D vitamini beslenme durumunu değerlendirmek için ölçülmelidir. 1,25-dihidroksi-D sentezlenmesinin ve klirens oranlarının glukokortikoid alanlarda normal olduğu gösterilmiştir. Mukozal reseptör yerlerinde 1,25-dihidroksi-D yıkımının glukokortikoidler tarafından hızlandırıldığı düşünülmektedir. Vitamin D yetmezliği glukokortikoidlerin yan etkilerini güçlendirirken, 1,25-dihidroksi-D transsellüler tranportu düzeltir fakat kalsiyumun parasellüler geri akışında azalmaya yol açmaz. 1,25-dihidroksi-D insanlarda veya hayvanlarda kalsiyum transportunu düzeltse de tamamen normale çevirmez. Glukokortikoidlere bağlı kalsiyum transportundaki defekt yüksek sodyum ve düşük kalsiyum alımı ile daha da ağırlaşır. Özetle, glukokortikoidlere bağlı kalsiyumun gastrointestinal emiliminin inhibisyonundan sorumlu mekanizmalar bilinmemektedir fakat vitamin D ile etkileşimlerinden bağımsız gibi görünmektedir (28).

Histomorfometrik ve kalsiyum kinetik çalışmaları kemik yıkımının glukokortikoidler tarafından arttırıldığını göstermiştir (28). Kemik yıkımındaki bu artış sekonder hiperparatiroidizme büyük oranda katkıda bulunabilir. Steroid tedavisi genellikle hiperkalsiüriye neden olur. Bu hem artmış kemik yıkımı hem de azalmış tübüler kalsiyum geri emilimi ile olur (217). Steroid tedavisinin hiperkalsiürik etkisi nedeniyle steroid tedavisinin ilk yıllarında idrar kalsiyum atılımı sıklıkla artmıştır (215). Kalsiyumun renal kaybının sekonder hiperparatiroidizm gelişmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Beş gün süreyle glukokortikoid alan normal bireylerde immünreaktif PTH seviyeleri artmadan önce açlık idrar kalsiyum atılımının arttığı gösterilmiştir. Bunun nedeni yeni oluşmuş kemik tarafından düşük kalsiyum *uptake*'i ile sonuçlanan kemik yapımında hızlı azalma veya glukokortikoidlerin böbrek üzerine direk etkileri sonucunda filtre edilen kalsiyum miktarındaki ani atış olabilir. Uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan hastalarda hiperkalsiüri, büyük ihtimalle kalsiyumun artmış iskelet mobilizasyonuna ve yükselmiş PTH seviyelerine karşın görülen renal tübüler geri emilimin azalmasına bağlıdır. Kalsiyumun renal kaybı, yüksek sodyum alımı ile kolaylaşırken, sodyum kısıtlanması ve tiazid diüretiklerle azalmaktadır. Transport defektlerinden sorumlu mekanizmalara göre glukokortikoidlerin net etkisi kalsiyumun gastrointestinal emiliminde

azalma, üriner atılımında artıştır. Bu negatif kalsiyum balansına yol açar. Bu negatif balans, glukokortikoid alan hastalarda yükselmiş PTH seviyeleri ile sekonder hiperparatiroidizme yol açar. Bu yükselişin glukokortikoidlerin direk etkisinden ziyade, negatif kalsiyum balansıyla ilişkili olduğu ihtimalinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Yükselmiş intakt PTH seviyeleri kalsiyum infüzyonuyla baskılanabilir. Öte yandan, PTH'a doku cevabı glukokortikoidler tarafından güçlendirilebilir. Prednizolon ile üç günlük tedavi sonrası PTH infüzyonu ile stimüle edilen serum cAMP seviyelerindeki artışın iki katına çıktığı gösterilmiştir (28).

Steroidlerin plazma kalsiyumunu arttırarak kalsitonin salınımını azaltmaları da mümkündür. Tüm bu değişiklikler kemik yıkımında artış ile sonuçlanır.

Glukokortikoidler ayrıca osteoklast aktivitesini doğrudan arttırarak ve gonadal steroid üretimini azaltarak ve osteoklastların PTH'a duyarlılığını değiştirerek indirek etkilerle de kemik yıkımını arttırırlar (28, 212). Kemik yıkımı üzerine glukokortikoidlerin direk etkisine ait çalışmaların sonuçları karışıklığa yol açar. Glukokortikoidler hücre yüzeyindeki oligosakkaritlerde değişiklikler yaparak kemiğe makrofajların bağlanmasını arttırırlar. Osteoklastların fonksiyonları ve farklılaşmalarının geç evreleri için glukokortikoidlerin fizyolojik konsantrasyonları gerekirken hücre replikasyonunu içeren yeni osteoklast oluşumunun inhibisyonu için ise yüksek doz ve uzun süre maruziyet gereklidir. Osteoklastların PTH'a hassasiyeti de glukokortikoidler tarafından arttırılır. Glukokortikoidlerin stimülatör guanine nukleotid bağlayan düzenleyici komplekslerin üzerinden etki gösterdiği saptanmıştır. PTH'a bağlı cAMP cevabında artış, cAMP aktivasyonu ve fosfodiesteraz inhibisyonu, kolajen sentezi ve sitrat dekarboksilasyonu glukokortikoidler tarafından potansiyalize edilir (28). Bu bulgular kemik yapımı için olduğu kadar yıkım için de söz konusudur.

Glukokortikoidlerin fosfatüriyi arttırdığı ve fosfatın tübüler reabsorpsiyonunu azalttığı rapor edilmiştir. Bu etkilerin çoğu sekonder hiperparatiroidizme bağlanabilir, buna karşın glukokortikoidler böbrekler üzerine direk etkiye de sahiptir.

In vivo, artmış kemik yıkımı paratiroidektomi ile önlenir. Yine de glukokortikoid osteoporozunun sadece sekonder hiperparatiroidizme bağlı olması mümkün değil gibi görünmektedir çünkü kemik yapımı da yıkımı da aşırı PTH varlığı ile birliktedir. Kemik yapımındaki azalmanın da rolü olduğu düşünülmektedir. Böylece sekonder hiperparatiroidizm ve kemikte matriks sentezinin inhibisyonunun kombinasyonu hızlanmış kemik kayıp oranlarına yol açar. Sekonder hiperparatiroidizm kemik remodeling birimlerinin oluşum oranını ve muhtemelen yıkılmış kemik miktarını da arttırır.

Glukokortikoidler her bir remodeling biriminde oluşan kemiğin kalitesini düşürür. Sonuç olarak, kemik yıkımında artış osteoblastların kaybolan kemiği replase edememelerine neden olur (28).

Glukokortikoidler aynı zamanda gonadal fonksiyonları iki mekanizma ile değiştirir; hipofizer gonadotropin sekresyonunun inhibisyonu ve over veya testisler üzerine direk etki ile seks steroidlerin üretimini değiştirerek. Adrenal baskılanma ile de androstenedion ve testosteron seviyeleri ve plazma estron seviyelerini azalmaktadırlar. Androjen ve estrogen üretimindeki azalmaya bağlı artmış kemik yıkımı oluştururlar. Kemik yapımının baskılanması da kısmen azalmış androjen seviyeleri ile ilgili olabilir (223, 224). Glukokortikoidler LH-RH'ya lüteinize hormonların cevabını körletir. FSH'a bağlı estrogen üretimini inhibe ederler ve testisler tarafından testosteron üretimini azaltırlar. Dolaşımda androstendion ve estronun seviyeleri, ACTH baskılanmasına bağlı adrenal bezlerin baskılanması ve adrenal atrofi sonucu androstendion üretimi azalmıştır. Gonadal hormonların üretimindeki bu anormallik glukokortikoidlere bağlı osteoporozda önemli rol oynayabilir. Glukokortikoid alan postmenopozal kadınlar kemik kaybına özellikle hassastır (28).

Glukokortikoidlerin kemik ve mineral metabolizması üzerinde tüm bu etkileri sonucunda hızlı kemik kaybı gelişir. Ayrıca glukokortikoidlerin neden olabildiği miyopati de iskelet üzerine yerçekimi güçlerini değiştirerek ve '*weight-bearing*' aktivite ile mobilitiyi azaltarak kemik kaybına katkıda bulunabilir (18). Miyopati aynı zamanda düşme eğilimini arttırarak da kırık oranlarını etkileyebilir (218).

Glukokortikoidlerle indüklenmiş osteopeninin gelişmesinde etkili olan risk faktörleri Tablo 2.2'de görülmektedir.

Tablo 2.2 : Glukokortikoid osteoporozunun risk faktörleri (215)

| |
|--|
| Majör risk faktörleri: |
| <ul style="list-style-type: none">• Yüksek toplam kümülatif glukokortikoid dozu.• 15 yaş altı veya 50 yaş üstü olmak.• Postmenopozal durum. |
| Sekonder risk faktörleri: |
| <ul style="list-style-type: none">• Glukokortikoid tedavinin uzun sürmesi.• Artmış IL-1, IL-6 veya TNF üretimi ile ilgili hastalıklar (örneğin romatoid artrit).• Genel osteoporoz risk faktörleri:<ul style="list-style-type: none">◆ Kadın olmak.◆ Beyaz ırk mensubu veya Asyalı olmak.◆ Rölatif immobilizasyon.◆ Narin vücut yapısı. |

Biyokimyasal, histolojik ve dansitometrik araştırmalar kemik kaybının steroid tedavisi başlandıktan birkaç ay sonra ortaya çıktığını düşündürmektedir. Şiddeti günlük steroid dozu, kümülatif doz ve süresiyle ilişkili bulunmuştur (219). Altı aydan uzun süre oral glukokortikoid ile tedavi edilen hastaların % 30-50’de azalmış kemik kitlesi veya kırık saptanmasına karşın (18), bu hastalarda osteoporozun doğru insidansı açık değildir (218). Kemik kaybı ve bunun sonucunda oluşan kırıklar glukokortikoid tedavisinin en ciddi fonksiyonel kayıplara yol açan sonuçlarından biridir (211). Steroidlerin trabeküler kemik üzerine etkileri daha baskın olduğu için kemik yoğunluğundaki azalma omurga ve proksimal femurda daha belirgindir. Kemik kaybı en hızlı olarak trabeküler kemiğin en fazla bulunduğu iskelet bölgelerinde (vertebra, kalça, radius, pelvis ve kostalarda) görülür. Bunlar aynı zamanda kırıkların en sık ortaya çıktığı yerlerdir (218). Steroid tedavisinde gözlenen kemik kaybı özellikle vertebralar, kaburgalar ve pelviste artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (74). Oral steroid tedavisi alan hastalarda fraktür prevalansı bazı araştırmalara göre % 11-20 arasında saptanmış (223), başka bir çalışmada ise % 30-50 olarak bildirilmiştir (212). Fraktür riski hem altta yatan hastalık hem de glukokortikoid dozu ile ilişkilidir. Ayrıca, düşük bazal kemik kitlesi (yaş, cinsiyet, postmenopozal durum gibi klasik risk faktörleri nedeniyle) ve önceki glukokortikoid tedavisi ile de koreledir (74, 135). Özellikle vertebra korpuslarında risk en yüksektir (218).

Glukokortikoidler transplantasyon sonrası immünsupresif rejimlerin çoğunda yer alır. Genellikle transplantasyondan hemen sonra ve ciddi rejeksiyon atakları sırasında günde 120 mg'a kadar prednizon veya eşdeğeri olan yüksek dozları kullanılırken, dereceli azalma haftalar sonra gerçekleşmektedir. Transplante edilen organ, rejeksiyon ataklarının sayısına ve şiddetine göre toplam doz değişkendir. Ayrıca bireysel transplantasyon programları uygulanmaktadır.

Transplantasyon tıbbında immünsupresif temeli olarak kullanılan glukokortikoidler tüm hastaların % 30-50'de osteoporoza neden olmaktadır. Kemik kaybı öncelikle kemik yapımında kortikosteroidlerin neden olduğu azalma şeklindedir (225).

Kortikosteroidlerin transplantasyondan sonra görülen kemik kaybındaki santral rolü 2 fikir üzerine kurulmuştur:

1. Transplantasyon uygulanmamış hastalarda da kortikosteroid tedavisi benzer kemik kaybına neden olur.
2. Transplantasyon geçirmemiş hastalarda da kemik kaybı paterni renal transplant alıcılarındaki gibidir, yani tedavinin ilk 6 ayında görülen büyük kayıptan sonra çok daha düşük oranda kayıpla devam etmesi.

Kortikosteroidlerin rolü renal transplant alıcılarına uygulanan 3 farklı immünsupresif protokolle yapılan çalışmalarda kısmen araştırılmıştır (179, 226). Bu çalışmalarda kortikosteroid tedavisi almış olan hastalar da transplantasyonun ilk birkaç gününde kemik kaybı başlamış ve kortikosteroid kullandıkları sürece kemik kaybı devam etmiştir (227).

Son yıllarda transplantasyon veya rejeksiyondan sonra glukokortikoid dozlarının daha hızlı düşürülmesine bir eğilim vardır ve rejeksiyonu tedavi etmek için alternatif ilaçların kullanımında artış vardır. Bu programlar glukokortikoidlerin azalmış dozlarda kullanımını kapsamakla birlikte, hâlâ ilk yıllarda kemik kaybına sebep olabilecek yüksek dozlarda kullanımı söz konusudur.

Buna karşın glukokortikoidlerin düşük dozda kullanımlarında bile özellikle uzun süre verildiği zaman demineralizasyon olabilmektedir. Her gün 7.5 mg ve üzerinde prednizolon alan bir çok hastada belirgin trabeküler kemik kaybı görülmüştür (218). Osteoporoz doza bağımlıdır ve Raisz'e göre 7.5 mg/gün prednizolon osteoporotik etki için eşik değerdir (219). Bu doz transplantasyonda genellikle aşılmaktadır (211). Bazı araştırmacılara göre günlük 1-4 mg arası prednizone ile kemik kaybı görülmezken bu

miktarın üstünde önce lomber omurgadan başlayarak kemik kaybı ortaya çıkar (228, 229). Bir çalışmada renal transplantasyondan sonra steroid tedavisinin kemik kitlesi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu durum hastalarda steroid dozunun hızlı bir şekilde günde 5-7.5 mg'a düşürülmesi ile açıklanmıştır (232).

Casez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transplantasyondan sonra 18 ay takip edilen hastalarda prednizonun aksiyel iskelette doza bağlı kemik kaybına neden olduğu görülmüştür. Bu kayıp çoğu hastada geri dönüşlüdür. Aynı çalışmada transplantasyon zamanındaki PTH seviyesinin ekstremitelerde kemik kaybının göstergesi olduğu saptanmıştır (230). Devamlı kemik kaybının daha yüksek kümülatif prednizon dozu (185 ± 19 mg/kg), rejeksiyon kontrolünde kullanılan daha yüksek metilprednizolon bolusu ile ilişkili olması tekrarlanan ve çok yüksek glukokortikoid dozlarının kemik kaybının geri dönüşümünü uzun süre için inhibe ettiğinin altını çizmektedir. Bunun yanı sıra, Briner ve arkadaşları (231) renal transplantasyondan 2 yıl sonra düşük doz steroid tedavisinin kemik-koruyucu etkisini araştırıp trabeküler kemik hacminde artış saptamışlardır. Zamanla doz azalacağı için prednizolonun osteoporotik etkileri renal transplantasyondan sonraki ilk 2 yıla sınırlı olduğunu öne süren gruplar vardır (10).

Steroidlere bağlı osteoporozun önlenme ve tedavisi konusunda fikir birliği olmasa da prensip olarak mümkün olan en düşük glukokortikoid dozu kullanılıp genel önleme stratejileri ilave edilmelidir. Bunun için düzenli "*weight-bearing*" egzersiz programı (özellikle yürüme) kemik yapım aktivitesini arttırmak için önerilmeli, yeterli kalsiyum (1000-1500 mg/gün) ve vitamin D (400-800 IU/gün) alımı ve osteoporoz gelişmesine katkıda bulunacak diğer risk faktörlerinin azaltılması sağlanmalıdır (233). Glukokortikoidlerce indüklenen kemik kaybı veya osteoporozun tedavisi Tablo 2.3'te özetlenmektedir.

Tablo 2.3 : Glukokortikoidlerce indüklenen kemik kaybı veya osteoporozun tedavisi
(hastalığın ilerlemesini önlemeye ve kemik yoğunluğunu arttırmaya yönelik stratejiler)
(215)

| | | |
|---|--|--|
| 1 | Glukokortikoid dozunun azaltılması veya mümkünse tedavinin kesilmesi | |
| 2 | Genel önlemler | Düzenli ‘ <i>weght-bearing</i> ’ egzersiz programı |
| | | Yeterli kalsiyum alımı |
| | | Yeterli vitamin D alımı (400-800 IU/gün) |
| 3 | Hidroklorotiazin ile idrar kalsiyum atılımının azaltılması (eğer idrar kalsiyumu günde 4 mg/kg veya daha fazla ise) | |
| 4 | Postmenopozal kadınlara HRT, erkeklere testosteron replasmanı (endike ise) | |
| 5 | Kalsitonin veya bifosfonat tedavisi (osteoporozu olanlarda veya yüksek risk grubunda olanlarda) | |

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

Glukokortikoid kullanan hastalarda dramatik miktarda kemik kaybı görülebilir. Bu nedenle tedavi etkisinin monitorizasyonu ve eğer etkisiz ise alternatif stratejilerin geliştirilmesi önemlidir.

Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda kemik yıkımı arttığı için, yıkım inhibitörlerinin etkisi araştırılmıştır. HRT, bifosfonatlar, kalsitonin ve kalsitriolün kemik kaybını önleyebileceği veya azaltılabileceği gösterilmiştir (224).

Kronik glukokortikoid tedavisi alan ve artmış fraktür riski olan hastalarda bifosfonat tedavisi kemik kaybını ve yeni fraktür oranını azaltabilir. Alendronat *Food and Drug Administration (FDA)* tarafından glukokortikoid tedavisi alanlarda kemik kaybını azaltmak amacıyla kullanım için onaylanmıştır (31). Siklik intermitan etidronat steroid nedeniyle gelişen osteoporozun önlenmesi veya tedavisi için sık kullanılmaktadır, ancak uzun süreli etidronat tedavisi ile osteomalazi gelişme riski ve fraktür oranı konusunda bilgiler yetersizdir (233). Oral ve intravenöz infüzyon pamidronat ile de spinal kemik yoğunluğunda artış gösterilmiştir (234, 235, 236). Günlük 5 ve 10 mg alendronat ile

lomber KMD'de % 1.2-2.9 arası, femur boynu KMD'de ise % 1-1.2 arası artış; yeni vertebral fraktür sayısında azalma saptanmıştır (237).

Parenteral kalsitonin kullanımının spinal kemik yoğunluğunu % 3.7 olarak arttırdığı, günde 400 IU nazal kalsitonin ile vertebral kemik kaybının önlendiği gösterilmiştir (233, 238, 239).

Hormon replasman tedavisinin glukokortikoid kullanan postmenopozal kadınlarda kemik kitlesini koruduğu gösterilmiş (240, 241), dolayısıyla bu koşulda kullanılmalıdır.

Glukokortikoidler kemikte yıkımı stimule etmekle birlikte yapımı da baskıladıkları için floridin etkileri de araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda florid etkisiz bulunurken, bazılarında da kalsiyum ve floridin 18 aylık süreyle kombine kullanımında spinal kemik yoğunluğunda önemli artış görülmüştür (242, 243).

2.3.3 Kalsinörin-Kalmodulin Fosfataz İnhibitörlerinin Kullanımına Bağlı Osteoporoz Siklosporin tedavisi ve osteoporoz

Siklosporin A'nın (CSA) bulunması transplantasyon alanında devrime yol açmıştır (24). Organ transplantasyonunda 1980'li yıllardan itibaren yer alan siklosporin, rejeksiyon ataklarında belirgin azalma ve greft survivinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Clindrocarpon lucidum booth ve Tolypocladium inflamatum gams mantarından üretilen siklik bir undekapeptit bileşiğidir. İmmün sistem üzerindeki etki mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte lenfokin-monokin kaskadını selektif olarak etkilediği düşünülmektedir. Bu ilaçların en sık kullanılanı olan siklosporin A, T-hücre fonksiyonunu inhibe ederek immün cevabı baskılar (218). Siklosporin IL-2 ve başka sitokinlerin üretimini engeller ve böylece lenfosit proliferasyonunu azaltır. Siklosporin bir sitozolik bağlayıcı protein olan siklofiline bağlanarak kalsinörin fosfatazı inhibe eder. Böylece sitokin genlerinin transkripsiyonunu engeller (234). Siklosporin primer olarak T-helper (Th) hücrelerini etkilese de T-supressör (Ts) ve T-sitotoksik (Tc) hücrelerine de etkisi vardır. T-hücre ilişkili B-hücre cevabında da inhibisyona yol açar, T-hücre farklılaşmasını ve programlanmış hücre ölümünü inhibe eder. Hücresel seviyede membran akışkanlığına ve kalsiyum geçirgenliğine etki ederek, membran potansiyelini değiştirir (28).

Siklosporin grubu ilaçların keşfedilmesinden sonra organ transplantasyon sonuçlarında kısmen iyileşme sağlanmıştır (245). Bu ajanlar organ rejeksiyonunun insidansını düşürmüş ve transplantasyon alıcılarında uzun süreli yaşam süresinde belirgin düzelme sağlamıştır. Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre siklosporinler,

azotiopurin ve prednizolona göre bir yıllık kadavra donör greft survivinde % 15-20 artışa neden olurlar. Kombine siklosporin+glukokortikoid tedavisi daha etkindir, çünkü her iki ilaç da IL-2 salınımını farklı bölgelerden bloke ederken, siklosporin A esas olarak Th hücrelere, glukokortikoidler ise IL-1 salınımı üzerine etki eder (28). İmmüsupresif ilaçların kemik ve mineral metabolizması üzerine etkileri Ek 4'te gösterilmektedir.

Siklosporinin renal transplantasyon hastalarında uygun immüsupresyon için gereken prednizon dozunu azaltarak osteonekroz insidansını azaltabileceği öne sürülmüştür (246).

Siklosporinin kemik üzerine etkisi iyi bilinmemektedir. Trabeküler kemik haciminde azalma ve remodelingde artış gösterilmiş ancak serum kalsiyum, magnezyum, 1,25(OH)2D3 veya PTH seviyelerinde değişiklik saptanmamıştır (250). Siklosporinin sıçanlarda hem kemik yapımını hem de yıkımını arttırdığı ve trabeküler kemik hacmini azalttığı gösterilmiştir (251, 252). Renal transplant alıcılarında da benzer değişikliklerden bahsedilmiştir (253). Siklosporin A kullanımının glukokortikoid dozunu azaltmaya izin vermesine karşın yine de bir çok transplantasyon alıcısında yaşam kalitesini düşüren semptomatik osteoporoz ve kırıkların geliştiği gösterilmiştir (247, 248, 249). Normal serum PTH seviyeleri olan hastalarda siklosporinin kemik yapımının artmış oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (219).

Siklosporinin PTH, 1,25(OH)2D3 ve IL-1 ile inkubasyon süresinde *in vitro* kemik yıkımını doza bağımlı şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (254). *In vitro* çalışmalarda Siklosporin A'nın fütal sıçan ekstremitesinde PTH, IL-1, PG-E2, 1,25-(OH)2-D ve osteoklast aktive edici faktör (Osteoclast Activating Factor; OAF) tarafından stimule edilen kemik yıkımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Dahası fütal fare kalvaryumu ve fütal sıçan ekstremitte kemiklerinde siklosporin A'nın; PTH, 1,25(OH)2D ve PG-E2 tarafından indüklenen kemik yıkımını da inhibe ettiği saptanmıştır (28). Ancak siklosporin A sıçanlara *in vivo* verildiğinde, tedavinin hem dozuna hem de süresine bağlı olarak ciddi yüksek döngülü osteoporotik durumun ortaya çıktığı gösterilmiştir. Dolaşımdaki osteokalsin seviyeleri siklosporin uygulaması ile artmış kemik döngüsünü yansıtmakta ve bu çalışmalarda yüksek bulunmuştur. 2-4 hafta boyunca Siklosporin A alan sıçanlarda kemik remodeling'in arttığı izlenmiştir (250).

İmmüsupresif dozlarda siklosporin A'nın *in vivo* ortama verilmesinin ionize kalsiyum, fosfat veya PTH seviyelerinde herhangi bir değişiklik yapmaksızın sıçanlarda ciddi yüksek dönüşüm hızlı osteopeni ile sonuçlandığı gösterilmiştir. 14. ve 28. günde tibial kemik histomorfometrik bulgularında artmış kemik yıkımı ile birlikte artmış kemik yapım bulgularına rastlanmıştır (250). Kemik yıkımında artışın, osteoklast benzeri hücre

sayısında belirgin artma ile birlikte olduğu görülmüştür. Yine bir başka çalışmada, fare kalvaryumunda IL-1'in kemik rezorbe edici etkileri siklosporin A tarafından doza bağımlı olarak inhibe edilmiştir (218). Siklosporin A transplantasyondan sonra kullanılan karşılaştırmalı dozlarda sıçanlara verildiği zaman en belirgin olarak trabeküler kemikte olmak üzere şiddetli kemik kaybı oluşmaktadır (250, 255, 256, 257). İlâveten renal 1- α -hidroksilaz aktivitesi ve 1,25-(OH) $_2$ -D'nin serum konsantrasyonu da artmıştır (218). Siklosporin A'nın sıçan iskeleti üzerine etkileri en azından kısmen kemik yıkımını stimüle eden IL-1'in artmış ekspresyonu ile oluşmaktadır. Sıçanlarda siklosporin A aynı zamanda gonadal disfonksiyona neden olmakta ki bu indirek olarak kemik kaybına neden olabilir (258). İnsan osteoblast benzeri hücrelerinde siklosporin A, IL-1'in kemik Gla protein sentez inhibisyonu gibi etkilerini, IL-1'in indüklediği kemik hücre proliferasyonunu engellemeden selektif olarak inhibe etmiştir. Siklosporin A'nın, OAF'nin kemik rezorbe edici etkilerini inhibe ettiği görülmüştür. Sıçanlarda yüksek dönüşüm hızlı osteoporoza yol açtığı birçok laboratuvar çalışmasında gösterilmiştir.

Çok sayıda araştırmada, siklosporin A alan hastalarda organ transplantasyonundan 10 gün sonra başlayan kemik döngü parametrelerinin arttığı gösterilmiştir (28). Artmış kemik yıkım ve yapımının delilleriyle, kemik döngüsü hızlanmıştır. Bu serum osteokalsin konsantrasyonlarında yükselme ile biyokimyasal olarak gösterilmektedir (258). Kemik spesifik alkalin fosfataz aktivitesi de siklosporin A alan hastaların 1/3'ünde yükselir. Kemik histomorfometrik endekslerinin transplantasyon sonrası 1. yılda arttığı gösterilmiştir. Siklosporin A tedavisi sırasında Mg seviyelerinde azalma olmasının da kemikteki histolojik değişikliklere katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (28).

Transplantasyon rejimlerinin çoğunda siklosporin A, glukokortikoidlerin farmakolojik dozları ile birlikte kullanılır. Dolayısıyla siklosporin A'nın insanlarda kemik ve mineral metabolizması üzerine spesifik etkisinin olup olmadığını belirlemek güç olmuştur. Buna karşın kemik yapımını stimüle edebilir ki bu genelde glukokortikoid ile gözlenen etkinin aksinedir. Sadece glukokortikoid alan hastalarda genellikle azalmış olan serum osteokalsin seviyesinin her iki ilacı alan renal, kardiyak, karaciğer transplantasyon alıcılarında artmış olduğu rapor edilmiştir. Fakat bu gözlemlerin siklosporin A'nın nefrotoksik etkisine sekonder olarak (245) azalmış osteokalsin renal klirensini yansıtmaması mümkün olabilir (218). Transplantasyon sonrası immünsupresif rejimlere siklosporin A'nın katılması ile glukokortikoid dozlarını azaltarak organ transplantasyonunun iskelet sistemi üzerine olan olumsuz etkilerinin düzeltilebileceği varsayılmıştır. Ancak sonuç elde edilememiştir. Bunun nedeni bir yandan glukokortikoidlerin kullanımının devam etmesi

iken, diğ er taraftan siklosporin A'nın kemik remodelingi üzerine bağımsız etkilerinin olduğu saptanmıştır (218).

Siklosporin A ile indüklenen kemik kaybı kemik yıkımını inhibe eden ajanlarla önlenmektedir (estrogen, bifosfonatlar ve kalsitonin) (259, 260, 261). Nazal kalsitonin ile vertebral kemik kaybının önlendiğini, parenteral kalsitonin kullanımının da spinal kemik yoğunluğunu arttırılabildiğini gösteren araştırmacılar vardır (241, 262).

Takrolimus ve ostoporoz

Takrolimus, streptomyces tsukubaensis tarafından üretilen bir fungal makroliddir. Takrolimus daha yeni bir immünsupresif ajandır. İmmünsupresif etkileri siklosporin A'dan daha potent olduğu için takrolimus kullanan hastalarda steroid dozları daha da azaltılabilir (263). Sıçan iskeletinde takrolimus siklosporin A'ya göre daha büyük miktarda kemik kaybına neden olur (264). Ancak siklosporin A veya takrolimus alan kardiak ve karaciğ er transplant alıcılarında kemik kaybı oranları benzerdir (265, 266). Takrolimus (FK-506) konusunda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bir grup araştırmacı siklosporin A'dan daha ciddi kemik yıkımına neden olduklarını savunurken (264), başkaları zıt yönde tespit yapmışlardır (267).

Rapamisin, azatiopurin ve mikofenolat mofetil'in kemik üzerinde herhangi bir etkileri saptanmamıştır (268, 269). Mikofenat mofetil immünsupresif programlarda artan sıklıkla kullanılmaktadır. İnsanlarda kemik kitlesi veya remodelingi üzerindeki etkileri konusunda veri mevcut değildir (218).

2.3.4 Renal Transplant Alıcılarında Kemığın Histolojik Özellikleri

Böbrek transplantasyonu geçiren hastaların çoğ unda halihazırda renal osteodistrofinin en azından bazı bulguları vardır. Bunlar hiperparatiroidizm (osteitis fibroza ile veya olmaksızın), osteomalazi, osteskleroz ve adinamik veya aplastik kemik hastalığı olabilir. Bazı hastalarda bu durumların bir taneden fazlası mevcut olabilir. Ayrıca son dönem böbrek hastalığı olan hastalar genelde hipogonadaldır ve çoğ u kemik ve mineral metabolizmasını etkileyebilen ilaçlara maruz kalmışlardır- glukokortikoidler, siklosporin A veya loop diuretikleri gibi. Her ne kadar renal transplantasyon genellikle hiperparatiroidizmin, alüminyum ile ilişkili kemik hastalığının ve amiloidozun dereceli düzelmesi ile ilişkili olsa da (159), immünsupresif tedavi iskelete ek zarar vermektedir.

Son 10 yılda post-transplant kemik kaybının altında yatan kemik değişikliklerine karşı ilgi artmıştır. Bunun nedeni ilişkili morbiditede ve fraktür riskinde artışın yanı sıra etkili önleme ve kontrol stratejilerinin geliştirilmesi için histopatoloji ve patojenik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasının esas olmasıdır.

Bu hastalarda kemik ve mineral homeostazındaki değişiklikler önceden var olan renal osteodistrofinin belirtisi veya posttransplant ortamın özelliği olan değişikliklerin sonucudur. Kemik döngüsü daha transplantasyondan önce pek çok hastada patolojik değişiklikler göstermektedir (18). KBY'nin kemik üzerine etkileri çok komplekstir. Histolojik olarak kemik amormalliğinin birkaç modeli aşıkardır. Bazı hastalarda kalsitriol eksikliği ve fosfat birikmesi ile karakterize hiperparatiroid hastalık vardır ve kendini osteitis fibroza sistika olarak gösterir. Hastaların daha küçük bölümünde osteomalazi vardır. Sayısı giderek artan hastada “adinamik” lezyon görülmektedir ki bunlarda kemik yapım oranı azalmıştır ancak fibrosis veya mineralize olmamış osteoid yoktur. Pek çok hastada her iki durumun bulguları mevcuttur (miks osteodistrofi). Bu lezyonların hiçbiri PTH konsantrasyon seviyesi ile öngörülemez (270, 271).

Renal transplantasyondan sonra rapor edilen kemik anormallikleri biraz çelişkilidir. Pek çok çalışmada sekonder hiperparatiroidizmin sebat etmesi ile ilişkili olan yüksek kemik döngüsü (231, 272-275); normal kemik yapımı (276) veya düşük kemik döngüsünden (178, 277) söz edilmiştir. Monier-Faugere ve arkadaşları renal transplantasyondan sonra kemik döngüsünde azalmanın ve fokal ve jeneralize osteomalazinin tüm hastalarda görülmesinin muhtemel olduğunu düşünmüşlerdir. Osteomalazinin hastaların büyük kısmında normal kalsitriol seviyesinin varlığında da görüldüğü saptanmıştır. Bu vitamin D reseptörünün (VDR) anormal cevabı veya postreseptör defekti nedeniyle kemik hücrelerinin vitamin D'ye aşık rezistansı ile açıklanabilir (271).

Posttransplant immüsupresif tedavi posttransplant kemik hastalığının gelişmesinde majör faktördür (250, 270). Siklosporinin muhtemel rolü tartışmalıdır. Siklosporin A'nın deneysel hayvan modellerinde yüksek döngülü kemik hastalığına neden olduğu gösterilmiştir. Ancak renal transplant alıcılarının kemik histolojik incelemelerinde osteoklast aracılı kemik yıkımında artış gösterilememiştir (250). Julian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transplantasyondan sonra görülen hızlı erken kemik kaybı ile birlikte ilk 6 ayda histolojik değişikliklerin glukokortikoidlerin toksik etkileri ile tutarlı olduğu gösterilmiştir (278). Renal transplantasyondan sonra daha ziyade düşük döngülü osteopeni

gelişir ki bu da glukokortikoidlerin neden olduğu osteoblast aracılıklı kemik yapımı azalması ile uyumludur (178). Bazı araştırmacılara göre ise glukokortikoidler kemik hacim ve döngüsünün tek belirleyicisi görünmektedir ve artmış osteoblast apoptozunda rol oynamaları mümkündür (178, 271).

Julian ve arkadaşları çalışmalarında renal transplantasyondan 6 ay sonra hastalarda dinamik kemik hastalığı modeliyle uygun düşük kemik kitlesi, azalmış mineral çökme oranı ve gecikmiş mineralizasyon göstermişlerdir. Çalışmaya alınan hastaların çoğunda pretransplant kemik lezyonlarının şiddetli olmadığı, hafif sekonder hiperparatiroidizmden ibaret olduğu ve transplantasyondan sonraki erken dönemde gerekli olan yüksek glukokortikoid dozlarının düşük kemik döngüsünü açıkladığı ileri sürülmüştür (178). Erken posttransplant kemik kaybı kemik döngüsünde biyokimyasal bütünleşmenin gerçekleşmemesi, kemik yıkım belirteçlerinde artış, kemik yapım belirteçlerinde azalma ile ilişkili görülmüştür (218).

Transplantasyondan 1 yıl sonra kemik döngüsünün değişken ve belirgin heterojen olduğu gösterilmiştir (270). Normal böbrek fonksiyonları olan 3 yıldan fazla geç dönem renal transplant alıcıları ile gerçekleştirilen çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Velasquez-Forero ve arkadaşları (277) ana değişikliklerin dinamik kemik hastalığı ile uyumlu olduğunu gösterirken, başka araştırmalarda devamlı kemik yıkımı varlığında azalmış kemik yapımı ve uzamış mineralizasyon zamanı gösterilmiştir (274, 278, 279). Spiechowicz ve arkadaşları renal transplantasyondan 4 yıl sonra hastalarda serum PTH, osteokalsin ve kolajen tip 1 çapraz bağlı C-telopeptid (CTx) seviyelerini yüksek bulunmuştur (411). Carlini ve arkadaşlarının normal böbrek fonksiyonu olan ortalama 7.5 yıllık renal transplant alıcılarında yaptıkları çalışmalar (279), hastaların çoğunda artmış kemik yıkımı ile karakterize miks lezyonların varlığı ile birlikte kemik yapım hızının düşük ve mineralizasyon zamanının uzamış olduğunu göstermişlerdir. Lezyonlar transplantasyondan sonra daha kısa süre geçmiş olan hastalarda daha şiddetliymiş ve zamanla düzelerek transplantasyondan 10 yıl sonra normal değerlere ulaşmaktaymış. Benzer bir çalışmada, Cueto-Manzano ve arkadaşları (270) hastaların çoğunda miks kemik hastalığı, daha az sıklıkla da dinamik kemik hastalığı ve sekonder hiperparatiroidizm tespit etmişlerdir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, Monier-Faugere ve arkadaşları hastaların çoğunda düşük kemik döngüsü, azalmış kemik yapımı ve uzamış mineralizasyon olduğunu, erozyon yüzeyinde artış ise hastaların ¼'ten azında gözlendiğini saptamışlardır. Çalışmanın çarpıcı bir bulgusu pek çok hastada jeneralize veya fokal osteomalazi varlığı

olmuştur (271). Araştırmacılar bu bulguların muhtemelen transplantasyon geçiren tüm hastalarda mevcut olduğunu öne sürmüşlerdir.

Tüm bu sonuçlar bütün olarak değerlendirilince, renal transplantasyondan sonra kemik remodelingte ana değişikliklerin devamlı kemik yıkımı varlığında kemik yapımı ve mineralizasyonda azalmadır. Bu yıkımın lehinde bir dengesizlik meydana getirmektedir (270, 271, 277, 278). Yıkımın lehine olan bu dengesizlik kemik kitlesinde ilerleyici kayıp ve fraktür riskinde artışa neden olmaktadır. Bu değişikliklere neden olan mekanizmalar transplanasyondan önce kemik döngüsünün durumu gibi önceden var olan koşulları içermektedir. Fakat glukokortikoidlerin etkisi ve hipofosfateminin ortaya çıkması gibi posttransplant olayların kemik remodeling değişiklikleri için esaslı gözükmemektedir (281).

Bu gözlemlere dayanarak Rojas ve arkadaşları hastaların yüksek doz glukokortikoid kullandığı ve önceden var olan kemik metabolizma bozukluklarının hâlâ devam edebileceği renal transplantasyondan sonraki erken dönemde kemik hastalığının patogenezini incelemişler ve transplantasyondan sonra çok erken başladığını, osteoblastların apoptozu ve azalmış osteoblastogenezin sonucu olduğuna kanaat getirmişlerdir. Osteoblast apoptozu önceden kemik hastalığı olan kişilerde daha sık olarak saptanmıştır. Ayrıca osteoblastlarda bozuk mineralizasyonu düşündüren morfolojik değişiklikler gözlenmiştir. Patogenezde muhtemel mekanizmaların posttransplant hipofosfatemi, glukokortikoid kullanımı ve önceden var olan kemik hastalığı olduğu öne sürülmüş ki bunların tümü erken posttransplant osteoblast apoptozu ve osteoblastların sayı ve yüzeyinde azalma, kemik yapım oranında azalma, osteoblast fonksiyonunda bozulmaya neden olmaktadır. Transplantasyondan sonra geç dönemde de benzer değişiklikler saptandığı için (274) patojenik mekanizmaların erken işlemeye başladığı ve transplantasyondan sonra uzun yıllar devam ettiği düşünülmektedir. Aynı çalışmada PTH'nin osteoblast survivini koruyarak post transplant kemik hastalığına karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür (282).

Özetle, bu hastalarda durum diğer hasta gruplarına göre daha komplikedir. Tüm transplant hastalarında sıklıkla transplantasyondan önce metabolik kemik hastalığı vardır. Karaciğer, akciğer, kalp ve böbrek transplantasyonlu hastalarda kemiği etkileyen faktörler arasında önceki kortikosteroid kullanımı, D vitamini eksikliği veya direnci, immobilizasyon ve uzun süreli diüretik kullanımı sayılabilir. Böbrek transplant alıcılarında ise kemik kalitesi renal osteodistrofi ile ve transplantasyondan sonra kemik kaybı ile ilişkilidir (283).

2.3.5 Renal Transplant Alıcılarında Osteopeni ve Osteoporozun Klinik Özellikleri ve Sıklıkları

Transplantasyon osteoporozunun klinik prezantasyonu transplante edilen organa göre bir miktar değişebilir. Bir yere kadar bu hasta organın pretransplant kemik ve mineral homeostazı üzerine farklı etkileri ile ilişkili olabilir. Ayrıca posttransplant immünsupresif tedavi de transplante edilen spesifik organa göre bir miktar değişebilir.

Renal transplantasyondan sonra görülen kemik kaybı ve faktür oranı karaciğer ve kalp naklinden sonra görülenlere göre biraz daha düşük olabilir. Bunun nedeni renal transplantasyondan sonra glukokortikoidler ve siklosporin A'nın daha düşük dozlarının kullanılması veya rejeksiyonun daha kolay saptanması ve dolayısıyla daha erken tedavi edilmesidir. Bunların sonucunda daha düşük toplam immünsupresif dozları kullanılıyor olabilir.

Pek çok çalışmada renal transplant alıcılarında endişe verici ve tutarlı şekilde kemik mineral kaybı olduğu gösterilmiştir (141, 178, 182, 284, 285). Posttransplant osteopeni olarak isimlendirilen ve DXA'da düşük kemik mineral yoğunluğu ile tanımlana bu süreç steroid dozunun en yüksek olduğu posttransplant ilk yılda ortaya çıkmaktadır. Tipik olarak trabeküler kemiğin en yoğun olduğu aksiyel iskelet KMD'sinde %7-10 azalma saptanmaktadır (141, 178, 285). Fakat post-transplant osteodistrofi özellikle transplantasyondan sonraki ilk aylarda majör problemdir, çünkü kemik yoğunluğunun yaklaşık % 10'u bu dönemde kaybedilmektedir (178). Son dönem prospektif araştırmalar renal transplantasyondan sonra lomber vertebrada kemik kaybının % 3 ile % 7 arasında değiştiğini göstermektedir. Kemik kaybı nakilden sonraki ilk 6 ayda en fazladır ve öncelikle trabeküler kemiği etkilemektedir (141, 178, 286). Hızlı kemik kaybı gibi fraktürler de tipik olarak kortikosteroid dozlarının en yüksek olduğu organ transplantasyonundan sonraki ilk 3-12 ay sonra ortaya çıkar. Bu dönemde kemik kaybı bazı çalışmalarda lomber omurgada % 6.4, femur boynunda ise % 8.8 olarak saptanmıştır (141, 178, 179, 278, 287). Özetle, % 7-10 gibi yüksek orandadır (86). Transplantasyondan sonraki ilk yılda kemik kitlesinde % 10-40'luk kayıp oluşabildiğini savunan gruplar da vardır. Bu dönemde kemik kaybı kalçadan çok vertebral fraktürle sonuçlanır (228, 233). Posttransplant dönemde lomber KMD osteodistrofinin monitorizasyonu için daha hassas ve stabil bir göstergedir (10).

Erken ve geç dönem posttransplant kemik kaybı çocuk ve erişkinlerde dansitometri ve kemik morfometri ile yaygın olarak araştırıldığında da (274, 276) erken dönemde KMD'de azalmanın vertebral trabeküler kemikte hakim olduğu desteklenmiştir (141, 179, 278, 285). Trabeküler kemik en aktif tipi olduğu için metabolik değişiklikler bu kemiği daha fazla etkilemektedir. Bu nedenle osteoporozun prevalansı vertebra ve radius gibi trabeküler kemikten zengin bölgelerde daha yüksektir (288). Öncelikle trabeküler kemik etkilense de, femur boynu ve midfemoral şaftta da devamlı kemik kaybı gözlenmektedir (15, 289). Son zamanlardaki hayvan çalışmalarında kortikal kemiğin frajilitesinin artmış olduğu da gösterilmiştir. Erken evre değişiklikleri dual enerji, CT veya X-ray absorpsiyometri ile vertebra ve femur boynunda tespit edilebilmektedir (28).

Bu hızlı erken kayıp transplantasyonun başlangıç dönemindeki daha yüksek kortikosteroid maruziyeti ve sekonder hiperparatiroidizm ile ilişkilidir (290). En düşük ortalama lomber KMD'ye renal transplantasyondan 13-24 ay sonra ulaşıldığı, 24 ay sonra lomber KMD'nin hafifçe arttığı ve distal radius KMD'nin stabilize olduğu gösterilmiştir (10). Daha sonraki yıllarda kemik mineral kaybının yılda % 1-2 olduğu gösterilmiştir (284, 285). Kemik kaybı kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra kısmen geri dönüşlüdür (228, 233). Buna rağmen, transplantasyondan sonra 8-10 yıl süreyle longitudinal olarak takip edilmiş olan hastalarda yılda yaklaşık % 2 oranında vertebral kemik kaybının devam ettiği saptanmıştır (284).

Bazı kesitsel ve izlem çalışmaları birinci yıldan sonra glukokortikoid dozları tipik olarak azaltıldığında lomber omurga kemik kaybının daha yavaş ancak önemli oranda olduğunu göstermektedir (182, 285). İlk 12 aydan sonraki posttransplant yıllarda bir çalışmaya göre yılda yaklaşık % 1.7, bir diğerine göre ise % 2.6 ek vertebral kemik kaybı gözlenmiştir (284, 287). Bu devam eden kemik kaybına neden olan faktörler başlangıçtaki hızlı kemik kaybına neden olanlardan farklı olabilir (216). Kemik kaybı transplantasyondan 2 yıl sonra stabilize olabilir veya devam edebilir (183). Transplantasyondan 3 yıl sonrasında gözlenen KMD değişiklikleri hakkında az veri mevcuttur (285). Spiechowicz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal transplantasyondan 4 yıl sonra hastaların % 20'de osteoporoz, % 50'de osteopeni saptanmıştır (411). Birkaç seride KMD değerlerinin 5 yıl sonra hastaların % 50'de -1.5 SD'dan daha düşük olduğu gösterilmiştir (285). Pichette ve arkadaşları (284) uzun dönem renal transplant alıcıların % 50'de yıllık %1 kemik kaybı oranı rapor etmişlerdir. Transplantasyondan 6 yıl sonra yapılan bir kemik histomorfometrik çalışmada da hastaların % 45'de kemik remodelingde glukokortikoidlerin neden olduğu azalma saptanmıştır (271).

Sonuç olarak renal transplantasyondan sonra ortaya çıkan kemik yoğunluk değişiklikleri hastadan hastaya değişmektedir: bazı hastalarda stabil kalırken, bazılarında devamlı olarak azalır veya çoğunda, ilk önce azalır daha sonra kısmen artış gözlenmektedir. Patern tipi iskelet yerine bağlıdır ve hem kümülatif prednizon dozu hem de transplantasyon zamanındaki paratiroid durumu ile ilişkilidir (230).

2.3.6 Transplantasyon Osteoporozunun Risk Faktörleri

Renal transplantasyondan önce ve sonra kemik kitlesini azaltan pek çok faktör vardır; üremi, heparin (291), diyabet (292), anoreksi, asidoz, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm, 25hidroksivitamin D'nin (25-OH-D) diyetle alımının azalması, vitamin D1-hidroksilasyonunun azalması, alüminyum hidroksit alımına sekonder alüminyum osteomalazisi, pulse antirejeksiyon steroid tedavisi, kronik steroid tedavi ve siklosporin tedavisi (232).

Bir çalışmada, diyaliz süresince hastalarda yıllık % 1 kemik kaybı olduğu gösterilmiştir, dolayısıyla hastaların çoğunda transplantasyondan önce azalmış kemik kitlesi olacaktır (232). Asidoz da kemik kaybının iyi bilinen bir nedenidir ve bu durumda bikarbonat tedavisinin kemik metabolizmasını düzeltebildiği gösterilmiştir (293, 294). Tirotoksikoz, hiperparatiroidizm, vitamin D eksikliği veya immobilizasyonu olan hastalar ve heparin, loop diüretik, glukokortikoid veya tiroksin kullanımı hikayesi olanlarda da kemik mineral yoğunluğunda azalma olabilir (10).

Osteoporoz geliştirme riski en yüksek olan hastalar başlangıçta kemik kitlesi ve gücü en düşük olan, kalsiyum emilimi en fazla bozulan, üriner kalsiyum kaybı en yüksek olan, sekonder hiperparatiroidizm derecesi en yüksek olan ve glukokortikoidlerin osteoblast fonksiyonları üzerine inhibitör etkilerine en dramatik cevap veren hastalardır. İdrardaki kalsiyum konsantrasyonlarının ölçümü kalsiyum balansının değerlendirilmesinde yardımcı olur ve sekonder hiperparatiroidizme duyarlılığı belirlemede yardımcı olur (28).

Uğur ve arkadaşlarının son zamanlarda yaptığı bir çalışmada (288) renal transplantasyondan sonra farklı parametrelerin KMD üzerine etkileri araştırılmıştır. Kümülatif prednizon dozu düşük vertebral KMD'nin tek prediktörü; femoral boyun KMD'de azalmanın prediktörleri ise yüksek BUN ve düşük Mg seviyeleri; radius KMD'ye negatif etki eden faktörler yaş, transplantasyondan sonra geçen süre, kümülatif prednizon

dozu ve siklosporin A dozu, pozitif etki edenlerin ise erkek cinsiyeti ve BMI olduğu saptanmıştır. Ayrıca radial bölgenin renal transplantasyondan sonra ortaya çıkan ve osteoporozu neden olan faktörlerin en sık etkilediği bölge olduğu gösterilmiştir (288). Yaş ve kreatinin klirensi ise KMD'nin uzun dönem bağımsız prediktörleridir (10). Renal transplantasyondan 4 yıl sonra gözlenen kemik anormallikleri (osteopeni ve osteoporoz) diyaliz süresi, transplantasyondan sonra geçen süre, toplam kortikosteroid dozu, greft bozukluğunun derecesi ve hiperparatiroidizm şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (280).

Böbrek transplantasyonundan sonra erken dönemde görülen kemik kaybının nedenleri arasında prednizolon tedavisi ve persistan hiperparatiroidizm ön plandadır (182, 285). Burada glukokortikoidler santral rol oynuyor görünmektedir ki bunlar özellikle transplantasyondan sonraki ilk aylarda yüksek dozlarda kullanılır ve doz azaltılması ancak stabil transplant fonksiyonları sağlandıktan 6-12 ay sonra gerçekleştirilebilir (18). Glukokortikoidlerin etkisi ile oluşan kemik kaybı bazı araştırmacılara göre tedavinin ilk 6-12 ayında en hızlıdır (271), bazılarına göre ise bu süre 18 aya kadar uzayabilmektedir (218). Bu dönemde kemik kaybı glukokortikoidlerin direk dozu ve maruziyetinin süresi ile ilişkilidir ve yaş, ırk, cinsiyet veya menopozal duruma bakılmaksızın önemli kemik kaybına neden olur. Kemik hacminin transplantasyondan sonra geçen süreyle ve kümülatif ve idame prednizon dozu ile negatif olarak korele olduğu gösterilmiştir (218, 271).

Sekonder hiperparatiroidizm transplantasyondan sonra 1-2 yıl devam edebilir. Hiperparatiroidizmin kemik üzerine klasik zararlı etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir: Grotz ve arkadaşları (256) renal transplantasyondan 1 yıl sonra lomber omurga KMD'de kaybı olan hastaların transplantasyon zamanında daha yüksek PTH seviyelerinin olduğunu saptamışlardır. Torregrosa ve arkadaşları (390) transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda KMD azalmasının transplantasyon sırasında PTH değerleri 240 pg/ml'nin üzerinde olan hastalarda daha şiddetli olduğunu rapor etmişlerdir (142). Torres ve arkadaşları da (289) vertebral mineral yoğunluk değişiklikleri ve transplantasyondan önceki PTH seviyeleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Almond ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise (179) PTH'nin serum konsantrasyonları ile kadınlarda lomber KMD değişiklikleri arasında negatif korelasyon, erkeklerde ise PTH seviyeleri ile femoral KMD değişiklikleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Casez ve arkadaşları transplantasyon zamanında düşük bazal PTH seviyesi (110 pg/ml'nin altında) olan hastalarda aksiyel iskelette devamlı mineral kaybı saptamışlardır. Bunu da osteoblastların PTH tarafından anabolik stimülasyon almayarak prednizon etkisine daha duyarlı hale geldiği şeklinde açıklamışlardır (295).

Dolayısıyla PTH'nın aksiyel iskelet üzerinde bir miktar "koruyucu etkisi" olduğu düşünülmüştür (230). Tilka ve arkadaşları (296) PTH'nın farelerde apoptozu önleyerek matür osteoblastların yaşam süresini uzattığını göstermişlerdir. Son zamanlarda da Rojas ve arkadaşları (282) osteoblast yüzeyi ile pre- ve posttransplant serum PTH seviyeleri arasında pozitif ilişki saptamışlardır ki bu PTH'nın transplantasyondan sonra osteoblast sayısı ve aktivitesinin korunmasında önemli rolü olduğunu öne sürmektedir.

Tüm bu çalışmalar düşük serum PTH konsantrasyonlarının da şiddetli hiperparatiroidizm gibi kemiğe zararlı olduğunu düşündürmektedir (230). Ayrıca, glukokortikoidlerin kalsiyum emilimini azalttığı ve böylece PTH sekresyonunu uyardığının saptanması(222) serum PTH'ın kemik döngüsünü yansıtmadığı ve bu verinin üzerine tanısı oturtulan hiperparatiroid kemik hastalığı sıklığının geçmişte çok abartılmış olduğunu göstermektedir (162, 165, 275).

Bazı çalışmalarda glukokortikoid tedavisi kemik hacmi ve döngüsünün tek belirleyicisi olarak değerlendirilip siklosporin A'nın bu parametreler üzerinde etkisi konusunda delil saptanamamıştır (178, 271). Ancak bu glukokortikoidlerin kemik döngüsünü azaltan baskın etkilerinin siklosporinin potansiyel uyarıcı etkisini maskeleyesi ile açıklanabilir. Genelde siklosporin A tedavisinin kemiğe faydalı veya zararlı olduğu konusu çelişkilidir ve literatürde tartışılmıştır (297). İnsanlar üzerindeki çalışmalar daha ziyade faydalı etkiler göstermektedir. Kelly ve arkadaşları (298) siklosporin A'nın kemiğe glukokortikoid etkilerine karşın potansiyel korumasını rapor etmişlerdir. Grotz ve arkadaşları (182) siklosporin A dozu ile femur boynu KMD'si arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptamışlardır. McIntyre ve arkadaşları (299) siklosporin A monoterapisi alan hastalarda azatiopurin-prednizon kullananlarla kıyaslanınca özellikle 3. yıldan sonra siklosporin A'nın distal önkol KMD üzerine anlamlı derecede faydalı etkisinin olduğunu göstermişlerdir (230). Siklosporin konsantrasyonu ile kemik kitlesi arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalar da vardır. Dolayısıyla siklosporin osteotoksik olabilir (250, 251, 273, 300, 301). Siklosporin A kemik yıkımını stimüle ederek kemik kaybına neden olabilir (250). Ayrıca siklosporin A kullanımının sonucunda hipomagnezemi gelişebilir. Mg kemik metabolizmasının önemli bir elemanıdır. Düşük Mg seviyesinin PTH düzeyini arttırdığı ve böylece KMD'de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (288).

Rojas ve arkadaşları posttransplant osteoblast apoptozu saptanan hastalarda serum fosfor seviyelerinin düşük olduğunu saptamışlardır (282). Dahası, posttransplant serum

fosfor ile apoptotik osteoblastların sayısı arasında negatif, aktif osteoblast sayısı ile pozitif korelasyon gösterilmiş ki bu fosforun posttransplant kemik hastalığına neden olan mekanizmada rolü olduğunu düşündürmektedir.

Kemik kaybının önemli bir risk faktörü de hipogonadizmdir. Kadınlarda prematür menopoz, postmenopozal durum ve beslenme hastalığı hikayesi veya uzamış amenore önemli risk faktörleridir. Bir çalışmada, renal transplant alıcılarında kemik kitlesi ile beslenme seviyesi ve renal tübüler fonksiyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (302). Kemik kaybı için başka önemli faktörlerin tekrarlayan greft kaybı, diyabetik nefropati, renovasküler hastalık, ateroskleroz ve hipoalbuminemi olduğu gösterilmiştir (232). Bunlardan ateroskleroz hiperparatiroidizmin sonucu olarak (303) diğerlerinin ise malnutrisyon ve düşük fiziksel aktivite sonucu olarak kemik kaybı ile ilişkili oldukları tahmin edilmektedir (232). Sistemik hastalıklarda görülen hipoalbumineminin osteopeni ile ilişkisi gösterilmiştir (304). Pekçok çalışmada renal transplantasyondan sonra erken ve hatta geç dönemde de (3-10 yıl veya daha sonra) normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda kemik mineral yoğunluğu düşük saptanmıştır (274, 277, 279).

Transplantasyon için kabul edilen yaşlı hastalarda ve tekrarlayan transplant alıcılarında steroid ile uzun süreli immünsupresyon nedeniyle önceden var olan osteoporoz mevcuttur (211).

Kemik kaybının derecesinde genetik faktörlerin de rolü olabilir. Vitamin D reseptör geni için bb genotipine sahip olanların Bb veya BB genotipi olanlara göre renal transplantasyondan 3 ve 12 ay sonra kemiklerde daha fazla iyileşme görülmüştür (272).

2.3.7 Renal Transplant Alıcılarında Osteoporotik Fraktürlerinin Sıklığı, Risk Faktörleri ve Lokalizasyonu

Solid organ transplantasyonu uygulanan kişilerde artmış faktür insidansı olduğu gösterilmiştir. Hastaların % 9.3' de 10 yıllık takip süresinde en azından 1 fraktür tespit edilmiştir. Kalp alıcılarında fraktür insidansı 45-64 yaş arası erkeklerde beklenenden 13 kez daha yüksek bulunmuş (305). Gudrun Leidig- Bruckner ve arkadaşları da kalp ve karaciğer allogreft alıcılarında osteoporotik fraktür insidansının yüksek olduğu ve çoğunun glukokortikoidlerin yüksek dozda verildiği transplantasyondan sonraki ilk yılda görüldüğünü rapor etmiştir (306).

Renal transplantasyondan sonra görülen fraktürlerin sıklığı konusunda fazla veri yayınlanmamıştır (211). Ancak mevcut bilgilere göre renal transplant alıcılarında yıllık fraktür oranı kontrollere göre çok daha yüksektir. Bir çalışmada böbrek transplantasyonundan sonra nondiyabetik hastalarda görülen yıllık toplam fraktür oranı % 2 olarak, başka bir çalışmada ise tüm renal transplant alıcılarında % 3-4 (305) olarak hesaplanmıştır. Renal transplant alıcılarında periferik kemik fraktür oranlarının transplantasyon öncesi yılda hasta başına 0.009'dan transplantasyon sonrası 0.032 fraktüre çıktığı gösterilmiştir (278). Normal kişilerle kıyaslanınca, 25-44 ve 45-64 yaşlar arası erkek böbrek alıcılarında fraktür oranı 5 kez daha yüksek, 25-44 yaş arası kadın renal transplant alıcılarında 18 kez, 45-64 yaş aralığı için 36 kez daha fazladır (305). Kırıklar geç bir komplikasyondur ve bazı araştırmacılara göre en sık transplantasyondan 2 yıl sonra ortaya çıkıp % 22 oranında prevalans gösterirler (198, 307). Chiu MY ve arkadaşları tarafından ise renal transplantasyondan sonra alıcıların % 11 ile % 26'sı arasında kırık saptanmıştır. Bu yüksek oranın hızlı osteopeni sonucu olması muhtemeldir (308). Kırıkların genellikle renal transplantasyondan 3 yıl sonra ortaya çıktığını belirten gruplar da vardır (142, 307). Başka araştırmacılara göre kırıklar alıcıların yaklaşık % 10'da transplantasyondan yaklaşık 8 yıl sonra ortaya çıkarlar. Bertram ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal transplant alıcılarının % 17'de 23 yıllık takip süresi içinde osteoporoz nedeniyle kırık gelişmektedir (183). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise Durieux ve arkadaşları ilk 5 yıldan sonra hastaların % 44'de fraktür olduğunu saptamışlardır (142). Renal transplantasyondan sonra 15 yıllık kümülatif fraktür insidansının % 60 oranında olduğu görülmüştür (309).

Posttransplant kemik kaybının nedeni multifaktoryeldir ve insuline bağımlı diyabet mellitusla birlikte böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük döngülü kemik hastalığı gibi ek fraktür riski mevcuttur. Fraktür riski ile transplantasyon sırasında hastanın yaşı, diyabetik nefropati, periferik nöropati, periferik vasküler hastalık ve körlük varlığı ilişkili bulunmuştur. Bunlardan sadece yaştan ve diyabetik nefropatinin fraktür riskinin bağımsız prediktörü olduğu, yüksek fonksiyonel aktivite durumunun ise koruyucu olduğu saptanmıştır. Diyabet alt ekstremite fraktürlerinin tek bağımsız prediktörüken, yaş ve osteoporoz hikayesi vertebral fraktür prediktörü olarak ortaya çıkmıştır (309). Başka bir çalışmada da yaştan ve lomber KMD'de azalmanın fraktür için tek bağımsız prediktörler olduğu saptanmıştır (306). Renal transplant alıcılarında gözlenen artmış kemik kaybı hızı bu hastaların maruz kaldığı patolojik kırık riskini arttırmaktadır (310). KMD'de renal

transplantasyondan sonra gözlenen azalmanın artmış kırık riski ile ilişkisinin bilinmesine rağmen eşik değer hâlâ bilinmemektedir (216). Genel populasyonda KMD'nin kırık riski eşiği lomber sakral omurga için 0.900 g/cm² ve femur boynu için 0.600 g/cm² iken böbrek transplant alıcıları için belirlenmemiştir (183). Ancak bazı araştırmacılar lomber omurga KMD'de her 1 SD azalma için kırık riskini 2 kez arttığını rapor etmişler ve bu ölçünün kırık riski için makul bir prediktör olduğunu öne sürmüşlerdir (311). Kırık insidansının kadın hastalarda, özellikle postmenopozal kadınlarda daha yüksek olduğu ve daha sık olarak vertebralarda meydana geldiği gösterilmiştir (198). Erkeklerde ise fraktür oranları daha düşük bulunmuştur. Diyabetes mellitus ve/veya böbrek/pankreas transplantasyonunun kırık için majör risk faktörü olduğu da bilinmektedir. Diyabetli hastalarda kırık oranı yılda % 5, böbrek/pankreas transplant alıcılarında ise yılda % 12 gibi yüksektir (308, 312, 313). Renal transplantasyondan sonra 23 yıllık takip süresi içinde gelişen kırıklar nondiyabetik hastalarda % 11 iken, tip 1 diyabetes melitusu olan hastalarda % 40 olarak saptanmıştır (183). Başka bir çalışmada ise eşzamanlı pankreas-böbrek transplantasyonu uygulanan hastaların % 55'de sekonder hiperparatiroidizm, % 45'de yükselmiş osteokalsin seviyeleri ile kendini gösteren artmış kemik döngüsü; % 23'de lomber omurga ve % 58 femur lokalizasyonlu olan kemik kitlesinde anlamlı düzeyde azalma; % 45 gibi yüksek bir oranda çoğu asemptomatik olan vertebral fraktür veya nonvertebral fraktür gösterilmiştir (312). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise transplantasyondan 1 yıl sonra bu grup hastaların % 26.92'sinde kırık saptanmıştır (314). Düşük travma fraktürünün 5 yıllık kümülatif prevalansının nondiyabetik renal transplant alıcılarında %7- %11, kombine pankreas-böbrek transplantasyonu uygulanmış olan insuline bağımlı diyabetiklerde ise % 45-49 olduğu düşünülmektedir (216, 308).

Son çalışmalarda sadece renal transplantasyon uygulanan nondiyabetik alıcılarda fraktür prevalansı % 7 ile % 11 arasında, insuline bağımlı diyabetik olanlarda ise daha yüksek (% 45) saptanmıştır (278, 307). Ayrıca steroid kullanımı da fraktür riskini arttırmaktadır. Kırık oluşumu glukokortikoidlerin dozu ile ilişkilidir. Günde 2.5 mg-7.5 mg prednizolon kullanımının femur boynunda rölatif kırık riskini 1.77 kez; günde 7.5 mg üzerindeki dozların ise kırık riskini 2.27 kez arttırdığı gösterilmiştir. Bu dozlarda vertebra kırığı riski sırasıyla 2.59 kez ve 5.18 kez artmaktadır (315). Ayda 10 mg/kg oranda kümülatif steroid dozu artışı fraktür oluşma riskinde % 9 artışa neden olmaktadır (308). Steroidlerin uzun dönemde yılda % 2 oranında fraktüre neden oldukları gösterilmiştir (183). Steroid tedavisinin kesilmesiyle kırık riski ciddi oranda azalmakla birlikte kontrol

grubunun değerlerine ulaşamaz (315). Glukokortikoid ve siklosporin tedavisi kullanan kalp transplantasyonlu hastalarda ilk 1 yıl içerisinde fraktür oranı % 36 olarak tespit edilmiştir. Hızlı kemik kaybıyla birlikte serum 1,25 dihidroksivitamin D ve osteokalsin seviyeleri düşük, kemik yıkım belirteçlerinin idrar seviyeleri yüksek saptanmıştır (316).

Renal transplantasyondan sonra trabeküler kemikte kayıp görülse de vertebra kırıkları rölatif olarak daha nadir, %3- %10 arası insidans oranları ile rapor edilmiştir (305, 312). Renal transplantasyonla ilişkili kırıkların çoğu apendiküler iskelettedir. Fraktürlerin periferik dağılımı iskelet bütünlüğünde zayıflığın nedeninin sadece trabeküler kemik kaybı değil, daha ziyade önceden hiperparairoidizmin varlığı veya ayak kırıkları ile ilişkili olan nöropati gibi başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir. Renal transplantasyondan sonra kortikal kemik kırıklarının sık olmasının nedeni kısmen pretransplant veya persistan posttransplant hiperparatiroidizmin kortikal kemiği ince, poröz ve incinmeye dayanıksız hale getiren etkileridir (218). Bu görüşü, bir çalışmada hastaların neredeyse % 17'sinde transplantasyondan önce fraktür saptanması ile önceden var olan iskelet kırılabilirliği bulgusu desteklemektedir (278).

Sonuç olarak, renal transplantasyondan sonra görülen kemik ağrısı ve fraktürler hem vertebral kemikte hem de periferik kemikte meydana gelmektedir. Bir çalışmada renal transplantasyondan sonra kırık en sık kaburga ve vertebra korpuslarında görülmüştür (317). Başka bir çalışmaya göre ise solid organ transplantasyonu uygulanan kişilerde ilk semptomatik kırığın lokalizasyonu sıklık sırasına göre şöyle saptanmıştır: ayak, kol, kaburgalar, omurga, parmaklar, pelvis, elbileği (305). Eş zamanlı böbrek-pankreas transplant alıcılarında ayak en sık kırık yeri olarak görülmüştür (183).

Son bilgilere göre kırıklar rölatif olarak geç posttransplant dönemde, genellikle transplantasyondan 3 yıldan sonra ve daha geç görülür ve daha sıklıkla uzun kemiklerde veya metatarslarda yerleşirler (142, 307). Yine son zamanlarda yapılan bir araştırmada, 15 yıllık posttransplantasyon döneminde de fraktürlerinin özellikle alt ekstremitede aşırı sık olduğu ortaya çıkmıştır (309).

2.3.8 Osteoporozun ve Osteoporotik Fraktürlerin Transplantasyondan Önce Önlenmesi ve Tedavisi

Optimize edilmiş ilaç protokollerinin geliştirilmesiyle renal transplantasyonda başarı ve uzun dönem greft survivi sıklığı giderek artmaktadır. Dolayısıyla kemik

metabolizmasının ilaçlarla indüklenen uzun dönem morbiditesi giderek daha çok önem kazanmaktadır (278). Organ transplantasyon adayı olan hastalarda kemik hastalığı çok sık görülür. Osteoporoz majör sorundur (278). Renau ve arkadaşları osteoporozun renal transplant alıcılarında sağlıklı populasyona göre neredeyse 10 kez daha sık görüldüğünü saptamışlardır (302). Aynı zamanda renal transplantasyondan sonra periferik fraktür oranı da transplantasyon öncesine göre neredeyse 3 katına çıkmaktadır (278). Bu nedenlerle transplantasyondan önce tüm alıcı adayları osteoporoz ve mineral metabolizmanın bozukluğu (218) ve önleme stratejileri açısından değerlendirilmelidir (287). Kemik hastalığı sıklıkla transplantasyondan önce ortaya çıktığı için transplantasyon adayı olan hastalar KMD, omurga radyografileri ve uygun biyokimyasal testler ile taranmalı ki osteoporoz ve anormal mineral metabolizması olanlar tespit edilip kemik kaybının reverzibl nedenleri düzeltilebilsin (218).

Osteoporozun rutin radyografide tespit edilmesi için kemik dokusunun % 30-50'nin kaybedilmiş olması gerekir (99). Ancak torakal ve lomber vertebra radyografileri patolojik fraktür varlığının tespit edilmesi açısından faydalıdır çünkü yaygın vertebral fraktürleri olan hastalarda gelecekte kırık olma riski daha yüksektir (135). Biyokimyasal değerlendirme serum kalsiyum, tiroid fonksiyon testleri, intakt PTH, 25-OH vitamin D ve erkeklerde testosteronu kapsmalıdır. Renal transplantasyon geçiren hastalarda kreatinin klirensi ve lomber KMD arasında da anlamlı korelasyon görülmüştür (10). Kemik yapım (kemiğe spesifik ALP ve serum osteokalsin) ve yıkım parametreleri (idrara piridinium çapraz bağları veya N-telopeptid atılımı) ile kemik döngüsü belirlenebilir.

Kemik kitlesi ölçümü için şu anda en yaygın olarak DXA teknolojisi kullanılmaktadır (55). Transplantasyondan önce en önemli tanısal inceleme kalça ve omurga KMD'nin ölçümüdür (10) ancak pretransplant KMD ile kırığın bireysel olarak hastalarda güvenilir olarak öngörülemediği çalışmalarda gösterilmiştir (318). Vertebral kırıkların düşük oranı ile DXA'da lomber omurga osteopenisi arasındaki aşırı uyumsuzluk renal transplant alıcı adaylarında KMD'nin postmenopozal osteoporozda olduğu gibi aynı prediktif güce sahip olmadığını göstermektedir. Bu hastalarda renal osteodistrofi, ekstraselüler kalsifikasyonlar ve hipofosfatemik osteomalazinin etkileri DXA sonuçlarını karıştırabilir (216). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada eşzamanlı böbrek-pankreas transplantasyonu uygulananlarda transplantasyondan sonra görülen kortikal kemik kırıklarının pretransplant düşük femur boynu kemik kitlesi ile ilişkili bulunmuştur (314). Radiusun distal 1/3'de kortikal KMD'nin incelenmesinin faydalı olabileceği öne

sürülmüştür (142). Ancak her koşulda düşük pretransplant KMD renal transplant alıcılarında ve özellikle de postmenapozal kadınlar grubunda fraktür riskini arttırmaya eğilimlidir. Onun için pretransplant tarama osteoporoz veya kemik ve mineral metabolizma anormallikleri, özellikle de vitamin D eksikliği, olanların tespit edilip tedavi edilmesi için önemlidir. Pretransplant tedavinin kemik kitlesini arttırdığına ve posttransplant kırık riskini azalttığına dair henüz veri olmasa da, HRT ve bifosfanatların diğer hastalarda KMD'yi arttırdığı ve kırık oranlarını azalttığı açıktır (319). Bu yüzden transplantasyon adayı olan ve osteoporoz veya düşük kemik kitlesi teşhisi açısından *WHO* kriterlerini karşılayan bireylerin osteoporoz riski olan diğer hastalar gibi değerlendirilip tedavi edilmelidir.

KMD osteoporozun değerlendirilmesinde standart teknik olsa da sınırlamaları olduğu gösterilmiştir (278). Fraktür riski en yüksek olan renal transplant alıcılarının uygun önleme ve tedavi için tespit edilmesi yanı sıra kemik yapıda ilaçlarda indüklenen değişikliklerin monitorize edilmesi de önemlidir. Son zamanlarda kullanılabilir yeni teknikler araştırılmaktadır. Kosch M ve arkadaşları kantitatif ultrason ile iskelet durumunun belirlenmesi üzerinde çalışmışlardır (320). Ancak son veriler kantitatif ultrasonun renal greft alıcılarının kemik kaybı riski olanları saptamak için uygun olmadığını göstermişlerdir (321). Link ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada ise yüksek rezolüsyonlu MR (High-Resolution Magnetic Resonance, HR-MR) ile kalkaneusun yapısal ölçümü ve lomber omurga KMD ile bu hasta grubunda fraktür insidansının belirlenebildiği gösterilmiştir (322). Özellikle pediyatrik renal greft alıcılarında kemik kaybının risk faktörlerini belirlemek ve tedavinin monitorizasyonu için kantitatif BT ve MRG tekniklerinin kullanılması gerektiği öne sürülmüştür (323).

Pre-transplant osteoporozun değerlendirilmesi Tablo 2.4'te özetlenmektedir.

Tablo 2.4 : Pre-transplant Osteoporoz Değerlendirilmesi (218)

| | |
|---|---|
| 1 | Osteoporozun risk faktörlerini göze alarak hastanın hikayesi ve muayenesi |
| 2 | Dual enerji X-ray absorpsiyometri ile kemik densitometre |
| 3 | Torakal ve lomber spinal radyografi |
| 4 | Serum kalsiyum, PTH, 25-hidroksi-vitamin D ve erkeklerde testosteron seviyesi; gerekirse tiroid fonksiyon testleri. |
| 5 | Kemik yıkım belirteçleri ile idrar kalsiyumu (gerekirse) |

PTH: Paratiroid Hormon

Sonuç olarak, kemik kaybı ve kırıklar renal transplantasyondan sonra özellikle de insuline bağımlı diyabetes mellitusu olan hastalarda sık görülmektedir. Fraktür oranı göz önünde bulundurularak bu hastalığın primer olarak önlenmesine ciddiyle eğilmelidir. Osteoporoz ve vitamin D eksikliği gibi mineral metabolizma bozukluğu nedeniyle transplantasyondan sonra kırık eğilimi olanlar bekleme süresinde tespit edilmelidir. Pretransplant bekleme süresi genellikle kemik kitlesinde düzelme olabilecek kadar uzundur (1-2 yıl). Tüm hastalar öneriler doğrultusunda günlük 400-800 IU vitamin D ve 1000-1500 mg elementer kalsiyum kullanılmalıdır. Renal transplantasyondan sonra kemik kitlesi için majör tehditlerin devam eden hiperparatiroid kemik hastalığı, düşük renal fonksiyon, asidoz, sistemik hastalık ve hipovitaminoz D'nin olduğu gösterilmiştir (159). Alüminyum kemik hastalığı da ek faktör olabilir (183). Renal osteodistrofisi olan hastalar klinik pratiğinde yerleşmiş olan doğrultuda değerlendirilip tedavi edilmelidir (159). Transplantasyondan önce hiperparatiroidizm varsa baskılanması için optimal alfacalcidol tedavisi verilmelidir. Hastalarda asidoz varlığında bikarbonat ile eğer malnutrisyon mevcutsa diyet takviyesi ile tedavi önerilmektedir (232). Kontrendikasyon yoksa, postmenopozal ve premenopozal amenoreik kadınlar ve hipogonadal erkeklerde HRT düşünülmelidir. HRT'nin çalışmalarda KMD'de artışla ilişkili olarak gösterilen dozlarda başlanması uygundur. Bu doz genellikle günde 0.625 mg konjuge ekin estrojen veya 0.05 mg transdermal estrojendir. Hastanın uterusu intakt ise progestin de verilir. Amenoreisi olan premenopozal kadınlara HRT oral kontraseptif şeklinde önerilir. Hipogonadal erkekler testesteronla tedavi edilmelidir. Hiçbir pretransplant dansitometrik veya biyokimyasal parametre bireysel olarak hastalarda kırığı güvenilir olarak öngöremediği için, hastaların çoğuna transplantasyondan hemen sonra kemik kaybı ve fraktürleri önlemek için uygun profilaktik farmakolojik tedavi başlanmalıdır. KMD'deki hızlı kayıp transplantasyon zamanında yapılan erken müdahalenin önleme açısından en etkili zamanlama olacağını düşündürmektedir (216). Transplantasyon osteoporozunun önlenmesinde bifosfonatlarla antirezorptif tedavi umut vaat etmektedir, kalsitonin önerenler de vardır (218). Şu an için bifosfonat tedavisinin düşünüleceği durumlar şöyle sıralanabilir:

- Fraktür hikayesi olanlar;
- Şiddetli osteoporozu olanlar (KMD'de T skoru \leq -2.5 SD);
- Diyabetes mellitusu olanlar;
- Böbrek/pankreas alıcıları;

- Postmenopozal kadınlar (216).

Multipl fraktürü veya şiddetli osteoporozu (KMD normalin 3-4 SD'dan daha fazla altında) olan hastalarda transplantasyondan sonra daha fazla kırık olabileceği için transplantasyonun uygulanması açısından ciddiyle değerlendirilmelidir.

2.3.9 Osteoporozun ve Osteoporotik Fraktürlerin Transplantasyondan Sonra Önlenmesi ve Tedavisi

Böbrek transplantasyonundan sonra gelişen kemik hastalığı; klinik komplikasyonlarının ve özellikle osteoporozun şiddeti, nakil uygulanan hasta sayısının artışı, survive oranının artışı ve posttransplant osteoporozun önlenmesi veya tedavisinde faydalı olabilecek bifosfonatlar gibi yeni terapötik ajanların varlığı nedeniyle ilgi alanı olmuştur (271).

Glukokortikoidlerin etkisi olan azalmış kemik yapımı ve siklosporinin ve bazı hastalarda devam eden inatçı hiperparatiroidizmin neden olduğu artmış yıkımın kombinasyonu iskelet üzerinde ciddi olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (324). Kemik döngüsünün transplantasyondan sonra geçen süreyle ve kümülatif ve idame prednizon dozu ile negatif olarak korele olduğu gösterilmiştir (271). Serum osteokalsin seviyeleri glukokortikoid alan birçok hastada düşüktür ve osteoblastik aktivitenin inhibisyonunun derecesinin belirlenmesinde yararlıdır. Toplam üriner hidroksiprolin atılımı, kemik yıkımının belirleyicisidir. Retrospektif çalışmalara göre glukokortikoid alırken, röntgen bulgularında osteoporoz olmayan hastalara göre osteoporoz olanlarda radyoaktif kalsiyum emilimi daha düşük ve açlık üriner kalsiyum-hidroksiprolin düzeyleri daha yüksektir (28).

Posttransplant kemik kaybının tedavisinde asıl amaç kemik fraktürlerinin önlenmesidir ki bunlar öncelikle apendiküler iskeleti ve özellikle ayaklar ve ayak bileklerinde ortaya çıkmaktadır ve diyabetik hastalarda daha sıktır (289). Ancak tedavi konusunda şu anda sadece diğer osteoporoz çeşitleri özellikle de glukokortikoid osteoporozu ile deneyimler üzerine kurulan öneriler mevcuttur. Renal transplantasyondan sonraki erken dönemde görülen hızlı kemik kaybı nedeniyle daha geç dönemde yerleşmiş osteoporozu tedavi etmektense erken dönemde kemik kaybını önlemek önerilmektedir (352). Transplant alıcılarında kemik kaybının önlenmesinde etkili olan stratejiler tespit edilmeli ve transplantasyondan hemen sonra başlatılmalıdır. Tüm renal transplant alıcıları KMD ile değerlendirilmelidir. Lomber vertebra ve kalça KMD transplantasyon zamanında,

6 ay sonra ve eğer sonuçlar kemik kaybını gösteriyorsa her 12 ayda bir kez tekrarlanmalıdır (252). Renal transplantasyondan sonra terapötik yaklaşımlar Tablo 2.5'te özetlenmektedir.

Tablo 2.5 : Renal transplantasyondan sonra terapötik yaklaşımlar (55)

| |
|---|
| Glukokortikoid kullanımının azaltılması |
| Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) <ul style="list-style-type: none">• rolleri çelişkilidir.• kullanımın minimale indirilmesi |
| Lomber ve kalça KMD ölçümü <ul style="list-style-type: none">• transplantasyon zamanında• 6 ay sonra• yılda bir (o ana kadar yapılan ölçümler normale) |
| Kalsiyum <ul style="list-style-type: none">• muhtemelen benign• faydalı olabilir• etkisi kanıtlanmamıştır |
| Vitamin D veya Kalsitriol <ul style="list-style-type: none">• faydalı olabilir• etkisi kanıtlanmamıştır• hiperkalsemi riski |
| Bifosfonatlar <ul style="list-style-type: none">• erken dönemde başlanırsa KMD'yi korurlar• teorik olarak sadece yüksek döngülü durumlarda kullanımları makul• fraktür üzerine etkileri ve uzun dönem güvenilirlikleri bilinmemektedir |
| Kalsitonin <ul style="list-style-type: none">• az sayıda data mevcuttur |
| Gonadal hormonlar <ul style="list-style-type: none">• az sayıda data mevcuttur |

KMD: Kemik Mineral Dansitometre

Genel önlemler- mümkün olan en düşük steroid dozlarının kullanımı, günde en az 30 dakikalık fizyoterapi, alkol ve sigara kullanımı gibi osteoporozun potansiyel reverzibl risk faktörlerinin ele alınması ve düzeltilmesi- fraktür oranının azaltılmasına katkıda bulunabilir (326, 327).

Organ transplant alıcılarında osteoporotik fraktür oluşumunda glukokortikoidler majör rol oynamaktadır. Dolayısıyla greft survivi için yeterli olan en düşük steroid dozunun kullanımı kemik kaybının önlenmesinde kritik öneme sahiptir (310). Şu anda en azından renal transplantasyonda siklosporin, takrolimus veya rapamun ile steroidsiz immüsupresyonun mümkün olduğu ve greft survivi etkilemediği konusunda deliller mevcuttur (328, 329). Schwarz G ve arkadaşları son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada renal transplantasyondan sonra kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil ve azatiopurin ile kombine kullanılan rapamisin temelli immüsupresyonun güvenli ve etkili olduğunu ve immüsupresif ajanlara bağlı nefrotoksisiteyi önlediği gibi DM ve osteoporoz gibi steroide bağlı ciddi yan etkileri de azalttığını öne sürmüşlerdir (330). Bu nedenle malnutrisyonu olan veya immobilize hastalar gibi daha yüksek osteoporoz riskine sahip renal transplant alıcılarında bu tedavilerin tercih edilmesi önerilmektedir (306). Gerhard Opelz ve arkadaşlarının en son yapılan araştırmalarında 1015 renal greft alıcısına steroidsiz immüsupresyon uygulanmış ve hastalar 7 yıl süreyle takip edilmiştir. Akut rejeksiyon ve renal disfonksiyon oranları steroid kullanmayan bu alıcılarda steroid kullananlardan farksız olarak saptanmıştır. Ayrıca steroid kullanımının ilk posttransplant senede kesilen alıcı grubunda osteoporoz ve katarakt gelişime oranlarında çarpıcı azalma görülmüştür. Bu grupta *de novo* osteoporoz oluşumunun 5 yıllık kümülatif oranı 13.6 ± 2.3 iken, steroid kullananlarda 24.3 ± 1.9 olarak saptanmıştır (331).

Ancak steroidsiz immüsupresyon protokolleri sadece rejeksiyon riski düşük olan greft alıcıları için uygundur. Steroidsiz protokollerin kullanımı süresince kronik greft disfonksiyonu riski vardır ve bu gerçekleşirse tekrar steroid kullanımına başlanmalıdır (332). Bu nedenlerle Delmas ve arkadaşlarının da önerdiği gibi renal transplant adaylarında KMD'nin değerlendirilmesinin gerekliliği ile birlikte osteoporoz açısından yüksek riskli hastalar için etkin tedavi stratejilerinin arasında yeni immüsupresif ajanların kullanımına yer verilmesinin faydalı olabileceği düşünülmüştür (333). Deflazakort gibi prednizolonun daha yeni sentetik deriveleri etkili immüsupresif ajanlardır ve kemik ve mineral metabolizması üzerine daha az yan etkileri vardır (334-336). Bu tür ajanlar transplant alıcılarının tedavisinde faydalı olabilir. Ancak bunların kemik koruyucu etkisi olmadığını

gösteren çalışmalar da mevcuttur (184). Bir çalışmada eşdeğer dozlarda farklı glukokortikoidlerin kullanımının kemik değişikliklerini önlemediği gösterilmiştir (315).

Glukokortikoid tedavisinin miktarını azaltan immüsupresif rejimlerinin kemik kaybı ve düşük kemik döngüsünü önlemek için bir şans olarak değerlendirilmiştir (271). Fakat bazı araştırmacılara göre glukokortikoid tedavisinin çok düşük dozlara kadar azaltılmasına imkan veren kalsinörin-kalmodulin fosfataz inhibitörlerinin immüsupresif protokole eklenmesi halinde de kemik yıkımı çok yüksek düzeylerde olmaktadır (249). Gudrun Leidig-Bruckner ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada takrolimus ve düşük doz prednizolondan (ortalama 1 yıllık kümülatif prednizolon alımı 2412 mg (SD 618)) oluşan immüsupresif protokol kullanan renal transplant alıcıları ilk 12 ay içinde KMD ile değerlendirilmiş ve kemik yoğunluğunun değişmediği hatta bazı bölgelerde biraz arttığı saptanmıştır. Bu sonuç siklosporin-prednizon protokolü kullanan hastalarda gözlenen KMD kaybı ile zıttır (178, 179). Bu bağlamda Leidig-Brucknerin **takrolimus** grubunda vertebral fraktür gelişen hasta sayısının %5 olduğu ve dolayısıyla % 20 olan siklosporin grubuna göre daha düşük olduğu buluşu özellikle değerlidir. İmmüsupresif tedavinin bu şekilde uyarlanması posttransplantasyon osteoporozunun önlenmesinde faydalı olabilir (306). Başka bir çalışmada renal transplant alıcılarında azatiopurin kortikal iskelet üzerine koruyucu etkisi gösterilmiştir. Azatiopurin kullanan hastalarda tüm vücut ve ekstremitelerde KMD'sinin tüm takip döneminde stabil kalırken, ilacı kullanmayanlarda KMD'de düşüş saptanmıştır (230).

Sonuçta, steroid ihtiva etmeyen protokollerin geliştirilmesine izin verecek immüsupresif ilaçlar geliştirilmediği sürece, kortikosteroidlere bağlı osteoporoz transplant hastalarında önemli morbidite nedeni olmaya devam edeceği ve etkili tedavi ve önleyici stratejilerin geliştirilmesinin önemi vurgulanmaktadır (211).

Tedavinin nihai amacı fraktür insidansının azaltılmasıdır (142). Transplantasyon osteoporozunun tedavisi için şu anda birkaç grup ilaç vardır. Bunlar bifosfonatlar, kalsitonin ve estrojen gibi kemik yıkımını inhibe eden ilaçlar; florid gibi kemik yapımını stimüle eden ilaçlar; ve testosteron ve D vitamini analogları gibi etki mekanizması iyi bilinmeyenlerdir.

Osteoporozu tedavi eden sınırlı sayıda farmakolojik ajandan **bifosfonatlar** postmenopozal osteoporotik kadınlarda KMD'yi artırma ve kırık insidansını azaltma etkilerinden dolayı giderek artan önem kazanmaktadırlar (216). Çok sayıda ilacın postmenopozal osteoporozda vertebra kırıklarını azaltma olasılığı vardır. Bunlar arasında

hidroksillenmiş D vitamini, kalsitonin, raloksifen ve etidronat, rizedronat ve alendronat bifosfonatları yer alır. Vertebra dışı kırık azalmasına ilişkin ikna edici kanıtlar sadece rizedronat ve alendronat ile sağlanabilmiştir (22). Bu ajanlar pek çok araştırmacının gösterdiği gibi yerleşmiş osteoporozun tedavisindeki faydaları yanı sıra (337-340) etidronat kullanarak yapılan kapsamlı randomize bir denemede gösterildiği gibi kortikosteroidlerin oluşturduğu osteoporozun önlenmesinde de önemli rol oynamaktadır (324, 337).

Kortikosteroidlerce indüklenmiş osteoporozun tedavisi için rehber *National Osteoporosis Society* tarafından temin edilip *British Society for Rheumatology* ve *Royal Society of Medicine* tarafından onaylanmıştır. Buna göre T skorunun (-1.5)'in altında olması osteoporotik kırık için yeterince yüksek bir riski göstermektedir ve bifosfonat tedavisinin düşünülmesi için neden oluşturmaktadır. Adachi ve arkadaşları kortikosteroid ile tedavi edilen ve T skoru (-1.44)'ten düşük olan hastaların % 15'de yeni vertebral kırık olduğunu göstermişlerdir (337). Bu konuda bifosfonatlar en çok ümit vaat eden ajanlardır, çünkü kortikosteroid kullanan hastalarda KMD'yi arttırıp vertebral kırık riskini azaltmaktadırlar (341). Bu nedenle glukokortikoid osteoporozunda bifosfonatlar ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (18).

Transplantasyon alıcıları potansiyel olarak bifosfanat tedavisi gibi önleyici yöntemlerden en çok fayda görecektir olan hastalardır. Transplantasyon nedeniyle steroid alan hastalarda aşırı yüksek kemik kaybı oranı ve dolayısıyla yüksek kırık riski olduğu gösterilmiştir. Transplantasyondan sonra görülen kemik yoğunluk kaybı oranı genellikle diğer hasta gruplarında görüleni aşar. Renal transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda görülen hızlı kemik kaybı oranı nedeniyle kortikosteroidlerin neden olduğu osteoporozun önlenmesi kritiktir (211). Kortikosteroidler kemik kitlesini öncelikle trabeküler kemikle azaltırlar ve bunu büyük ölçüde kemik yıkımını arttırarak yaparlar. Birkaç çalışma kemik yıkım belirteçlerinin transplantasyondan hemen sonraki dönemde geçici olarak yükseldiğini göstermiştir (342, 343). Dahası, transplantasyondan sonra kemik kaybı oranı ve kemik yıkım belirteçlerinin seviyesi arasında doğrudan ilişki gösterilmiştir (342). Bu yüzden, kemik yıkımının inhibisyonu yolu ile posttransplantasyon kemik kaybı ve belki de fraktürlerin önlenmeye çalışılması ilk aşama olarak mantıklıdır (Bkz. Tablo 2.3) (55, 227). Bifosfonatlar gibi antirezorptif ajanlar kortikosteroidlerce oluşan kemik yıkım artışını engellemektedir. Bu nedenle bifosfonatlar, doğal etki mekanizmalarıyla,

kortikosteroidlerin neden olduğu osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde uygun ajanlardır (211).

Bifosfonatlar kemik yıkımının güçlü birer inhibitörü olarak özellikle ‘yüksek döngülü kemik hastalığında’ faydalıdır (18). Bazı araştırmalar bu ilaçların organ transplantasyonundan sonra görülen kemik kaybı ve fraktürleri önleyebileceğini göstermiştir (69). Randomize çalışmalarda siklik etidronat tedavisinin glukokortikoidlerle indüklenen kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (337, 338, 344). Anterizeroptif ajanlar ile KMD değişimleri genellikle lomber vertebra veya kalça trokanterinde ölçülür, çünkü bu bölgelerin yanıt verme olasılıkları en fazladır (69). Fan ve arkadaşları renal transplantasyondan hemen sonra kemik kaybını önleme için verilen tedavinin etkinliğini araştıran ilk randomize kontrollü çalışmayı yayınlamıştır. Erkeklerde femur boynunda görülen kemik kaybının renal transplantasyondan hemen sonra ve 1 ay sonra verilen 2 intravenöz pamidronat infüzyonuyla önlendiği gösterilmiştir (324). Başka bir randomize çalışmada ibandronat tedavisinin ilk post-transplantasyon yılında kemik kaybını önleyebildiği gösterilmiştir. Transplantasyondan önce ve 3, 6, ve 9 ay sonra verilen intravenöz ibandronat ile lomber omurga ve proksimal femurda kemik kaybı neredeyse tamamen önlenebilmiştir (15). Öte yandan, alendronatın 3 yıllık kullanımla postmenopozal osteoporotik kadınlarda ortaya çıkan femur boynu ve vertebral çökme kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir (345). Alendronat ile postmenopozal osteoporoz kırıkları için rölatif risk azalması hem vertebral hem de vertebra dışı kırıklar için ½ düzeyindedir (22). Vertebra dışı kırıklarda etkinin 10 mg veya daha yüksek dozlarda, düşük dozlara göre çok daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde 10 mg veya üstü dozlar kemik yoğunluğu üzerinde de daha fazla etki sağlamaktadır. Süngerimsi kemik oranı görece yüksek olan bölgelerde daha büyük artışlar görülmüştür. Ayrıca zaman geçtikçe de daha büyük etkiler gözlenmiştir (346). Başka bir çalışmada alendronatın glukokortikoid tedavisi alan hastalarda KMD’yi arttırdığı ve kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (347). Renal greft alıcıları ile yapılan 2 çalışmada alendronatın bu hasta grubunda da başarıyla kullanılabileceği gösterilmiştir (325, 348). Bunlardan birinde alendronatın, kalsitriol ve kalsiyum karbonat takviyesi ile birlikte erken posttransplant dönemde lomber omurgada kemik kaybını önlemekle kalmayıp aynı zamanda KMD’de istatistiksel olarak anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca PTH seviyelerinde düşme de saptanmıştır. Böylece alendronat ile tedavinin normal greft fonksiyonu ve düşük KMD skorları olan hastalarda güvenli ve etkili olduğu, bu tedavinin transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda KMD’yi

koruduğu ve hatta arttırdığına karar verilmiştir (325). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, alendronatin yerleşmiş osteoporozu olan hastalarda renal transplantasyondan 12 ile 24 ay arasında başlanıp 1 yıl sureyle kullanıldığında lomber omurga ve femur boynu KMD'de anlamlı artış (sırasıyla % 4.3 ve % 10.3) sağladığı gosterilmiştir. Bu tedavinin bobrek fonksiyonları üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı, tek yan etkinin zayıf sindirim toleransı olduğu ve alendronatin yeni haftalık kullanım şekli ile duzeltilebileceği belirtmiştir (86). Benzer sonuç transplantasyondan 10 ay sonra siklik etidronat kullanımı ile de rapor edilmiştir (14). Son zamanlarda yapılan bir araştırmada tek IV pamidronat infuzyonu sonrası 4 aylık siklik oral etidronat ile birlikte replasman dozunda oral kalsitriol ve elementer kalsiyum tedavisi sonucunda kalp nakli geçiren hastalarda kemik kaybı ve fraktür oranlarının azaldığı saptanmıştır. Boylice bifosfonat ve kalsitriol tedavisinin transplantasyon ile ilişkili osteoporozun önlenmesinde umut vaadettiği duşnlmuştr (316). Bifosfonatlar bobrek transplantasyonu zamanında verilirse etkin antirezorptif ajan olarak kemik kaybının önemli kısmını önlemektedir (324). Son zamanlarda Haas ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, yeni jenerasyon bifosfonatlardan zolendronik asitin renal transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde trabeküler kemiğin kalsiyum içeriği ve KMD zerindeki etkileri incelenmiştir. Bunun için hastaların kemik biyopsi örneklerinde renal osteodistrofinin farklı tiplerinin ve kemik hacmi ve mineralizasyon derecesindeki değişikliklerin ayırımını yapabilen KMDD (kemik mineral yoğunluk dapılımı) llmuştr. Zolendronatin renal transplant alıcılarında 2 kez IV infuzyonla transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda ortalama trabeküler kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak posttransplant kemik kaybını önlendiği gosterilmiştir. Osteoid yüzeyinde % 39'luk artış saptanırken aynı zamanda lomber omurga KMD'de % 31'lik artış saptanmıştır. Ayrıca alışma kalsiyum içeriğinin artışı, serolojik belirteçlerden kemik yapımını gosteren osteokalsinin azalması ve kemik yıkım belirteci olan tip I kolajen peptitlerinin artışı ile desteklenmiştir. Özetle, bu çalışmada zolendronatin posttransplant kullanımda sadece kemik mineralizasyonunda artış sağlamakla kalmayıp, yüksek steroid dozu kullanımına rağmen trabeküler kalsiyum içeriğini arttırdığı ve trabeküler kemiği stabilize ettiği gosterilmiştir (349).

Bifosfonatların renal transplantasyondan sonra da KMD kaybını önleyebildiği gosterilmiştir. Klodronat ile 12 aylık siklik tedavinin renal transplantasyondan uzun dönem sonra belgelenmiş osteopenisi olan hastaların KMD'sinde artış sağladığı bildirilmiştir (16). Bu veriler bifosfonatların lomber omurga KMD zerine kemik kaybının hızlı olmadığı ve

glukokortikoid dozlarının düşük olduğu dönemde de pozitif etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir (216).

Eski jenerasyon bifosfonatların erken posttransplant kemik kaybını önlemediği, ancak 1 yıldan sonra var olan kemik hastalığının daha da ilerlemesini önleme konusunda fayda gösterdiği görülmüştür (350, 351). Pamidronat ve ibandronat gibi yeni jenerasyon bifosfonatlar daha potenttir ve transplantasyondan sonra kemik kaybını önleyebilir (15, 324). Zolendronik asitin etkisi de benzer sonuçlar vermektedir (349).

Bifosfonatlar organ transplant alıcılarında kemik kaybının önleme ve tedavisinde şu anda en çok ümit veren ajanlar olsa da bazı klinik durumlarda dikkatle kullanılmalıdırlar. Böbrekten atıldıkları için orta-şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (serum kreatinin >3.0 mg/dl; kre klirens <30 ml/dk) önerilmezler (218, 352). Bununla birlikte bifosfonatların rejeksiyon sıklığını arttıracak immünomodulator etkisi olduğunu düşündüren veri yoktur (324). Hem alendronat hem de pamidronat tedavisi serum fosfor ve kalsiyum konsantrasyonunda azalma, serum intakt PTH konsantrasyonunda artış ile ilişkili oldukları için, bu ilaçlar renal transplantasyondan sonra sekonder hiperparatiroidizmin iyileşmesini yavaşlatabilirler veya mevcut durumu ağırlaştırabilirler. Ayrıca glukokortikoidlerin neden olduğu osteroporozda bifosfonat tedavisi ile nonvertebral fraktür oranındaki azalma gösterilememiştir (216). Özellikle diyabetes mellitus, aluminyum maruziyeti gibi önceden düşük kemik döngüsü hastalığı olan hastalarda bifosfonatların kemik döngü oranını daha da azaltabilecekleri ve dolayısıyla fraktür oranını arttıracabilecekleri konusunda ciddi endişeler vardır (153). Yüksek kemik döngülü hastalarda bifosfonatların faydalı etkileri beklenebilecekken bifosfonatların olumsuz etkilerinden biri osteomalazi oluşumu olduğu için (352) dinamik kemik hastalığı olanlarda sorunlar daha da kötüleşebilir. Dolayısıyla kemik morfolojisi iyi bilinmeden bifosfonatların renal transplant alıcılarında kullanılması uygun olmayabilir (353). Son olarak da, bu ilaçlar pediatrik hastalarda iskelet büyümesini etkileyebilecekleri için bu hastalarda kullanımları uygun görülmemiştir (218). Bifosfonatların önemli bir yan etkileri ezofajit olduğu için ezofagus striktürü ve akalazyalı hastalarda da kontrendikedirler (18). Sonuç olarak, şu aşamada yaklaşımlardan biri transplantasyondan önce düşük kemik yoğunluğu olan hastaların tespit edilip kemik kaybının devamını önlemek için bifosfonat kullanılmasıdır (211). Ancak Weber ve Quarles (216) bifosfonat tedavisinin aşağıdaki kriterlerden en az birine sahip olan greft alıcılarında uygun olabileceğini öne sürmüşlerdir:

- Fraktür hikayesi olanlar;

- Şiddetli osteoporozu olanlar (KMD'de T skoru ≤ -2.5 SD);
- Diyabetes mellitusu olanlar;
- Böbrek/pankreas transplant alıcıları;
- Yerleşmiş osteoporoz;
- Kemik döngü belirteçlerinde artış.

Optimal etki için profilaktik tedaviye transplantasyondan sonra erken dönemde başlanmalıdır (141, 273).

Kalsitonin bir başka antirezorptif ilaçtır. Glukokortikoidlerin neden olduğu osteoporozun tedavisi için başarıyla kullanılmıştır (338, 354). Sıçanlarla yapılan deneylerde kalsitoninin siklosporin A nedeniyle oluşan kemik kaybını önleyebileceği gösterilmiştir (260).

Karaciğer transplantasyonlu bir hasta grubu üzerine yapılan bir çalışmada hastaların bir kısmına oral etidronat verilmiş bir kısmına da kalsitonin enjeksiyonu yapılmış ve vertebral KMD'de % 6-8 oranında anlamlı artış saptanmış, 2 grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (355). Bazı araştırmacılar kemik lezyonlarının transplantasyondan sonraki erken aylarda görülen artışının önlenmesi için oral kalsiyum, vitamin D ve kalsitonin önermektedir (10). Bir randomize çalışmada renal transplantasyondan sonraki ilk yılda günde 200 IU nazal kalsitoninle kemik kaybının önemli derecede önlendiği gösterilmiştir (356). Ancak kalsitoninin etkin olmadığı sonucunu vermiş çalışma da mevcuttur (357). Sonuç olarak, intranasal kalsitoninin etkisi kanıtlanamamıştır (324).

Estrojen eksikliği nedeniyle oluşan kemik kaybı etkin bir şekilde **hormon replasman tedavisi** (HRT) ile önlenmektedir. Pek çok postmenopozal kadına organ transplantasyonu uygulanmaktadır. Şiddetli kronik hastalığı olan premenopozal kadınlarda ise hipotalamik amenore olabilir. Hem postmenopozal kadın greft alıcılarında hem de amenoreik premenopozal kadınlarda artmış kemik kaybı oranları vardır. Estrojenlerin glukokortikoid tedavisi alan hastalarda KMD'yi arttırdığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları da estrojenlerin siklosporin A nedeniyle oluşan kemik kaybını önlediğini düşündürmektedir. Bu nedenle, kontraendikasyon yoksa amenoreik pre- ve postmenopozal kadınların transplantasyondan önce ve sonra HRT kullanması uygundur (18, 218). Uterusu intakt olanlara endometrial hiperplaziyi önlemek için eşzamanlı progesteron verilmelidir. Transplantasyondan sonra estrojen ve progesteronun dozları günlük olarak ayarlanmalı, çünkü estrojen siklosporin A'nın hepatik metabolizmasını arttırdığı için siklik kullanımı siklosporin A seviyelerinde değişkenlik ile sonuçlanabilir. Kronik hastalık nedeniyle

hipotalamik amenoreesi olan premenopozal kadınlarda menstruasyon başarılı transplantasyondan 3-6 ay sonra başlar ve estrogen tedavisi cerrahiden 6 ay sonra kesilebilir. Fakat, estrogen tedavisi transplantasyondan sonra teorik olarak faydalı olsa da, klinik deneyimler tek başına östrojen replasman tedavisinin postmenopozal kadınlarda birinci posttransplant yılda kemik kaybının önlenmesi için yeterli olmadığını göstermiştir (349).

Kalsiyum ve vitamin D transplantasyon osteoporozunun önlenmesinde temel medikasyondur. Osteoporoz kemik matriksin parçalanması nedeniyle meydana gelir. Matriks parçalanırken kalsiyum kaçınılmaz olarak kaybedilir. Bu madde kemiğin gelişmesi sırasında kesinlikle gereklidir, fakat parçalanan matriksin yerini alamaz veya kaybını önleyemez. Kalsiyum bir ilaç değil, bir besindir ve azaltılabileceği tek bozukluk kalsiyum eksikliğidir. KMD'de azalma düşük kalsiyum alımı ile ilişkilidir (özellikle süt ve ürünlerinden). Ancak aşırı kalsiyum takviyesi PTH sekresyonunu baskılayarak kemiğin doğal döngüsünü yavaşlatacaktır. Bu fosilize kemikte de mikrofraktür ortaya çıkar. Sonuçta, postmenopozal kadınlarda sıklıkla önerilen günde 1.0-1.5 g kalsiyum alımı fraktür riskinde azalmadan ziyade artış ile ilişkilidir (306).

Vitamin D analogları: Renal transplantasyondan sonra farklı zamanlarda aktif vitamin D metabolitlerinin suboptimal düzeyleri saptanmıştır (270, 281, 282) ve kemik kaybına katkıda bulunuyor olabilir (310). Bir çalışmada uzun dönem renal transplantasyonda 1,25 dihidroksivitamin D3 ve kalsiyum karbonat kullanımı ile aşikar osteoklast baskılanması ve trabeküler kemik yıkımında yavaşlama saptanmış, ancak kemik kitlesinde normalleşmeye ulaşılammıştır (358). De Sevaux ve arkadaşlarının yürüttüğü bir prospektif çalışmada renal transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda hastaların % 50'de 1,25 dihidroksivitamin D'nin kan seviyelerinin normalin altında olduğu ve düşük doz aktif D vitamini (günde 0.25 microgram) ve kalsiyumun güvenle kullanılabileceği, bu tedavi ile lomber omurga ve proksimal femurda kemik kaybının kısmen önlendiği gösterilmiştir (353). Aynı grubun gerçekleştirdiği başka bir çalışmada, vitamin D metabolizmasının renal transplantasyondan 2 yıl gibi uzun bir süre için bozuk kaldığı saptanmıştır (227). Böbrek vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksivitamin D oluşumunda aktif rol oynamaktadır. İskemik tübüler hastalıkta kortikosteroid kullanımı ve suboptimal greft fonksiyonuna bağlı olarak bozulan 1 α -hidroksilaz aktivitesi aktif vitamin D seviyesinin azalmasına neden olabilir. Hastaların önemli bir kısmında vitamin D yetmezliği ortaya çıkar (310). Aktif vitamin D'nin düşük seviyeleri kalsiyum emilimini azaltarak, normal

kemik mineralizasyonunu bozarak ve sekonder hiperparatiroidizmin sebat etmesine neden olarak kemik kaybı ile sonuçlanır. Nitekim, de Sevaux ve arkadaşlarının çalışmasında lomber omurga ve femur KMD'de önemli kayıp saptanmıştır (227). Aynı zamanda persistan hiperparatiroidizmi olan hastalarda normal paratiroid fonksiyonu olanlara göre kemik kitlesinin daha düşük (359) veya yıllık kemik kaybının daha yüksek (285) olduğu görülmüştür. Bazı araştırmacılar tarafından renal transplantasyondan 2 yıl sonra kalsiyum ve aktif vitamin D takviyesinin kemik kaybı üzerinde majör etkisinin olmadığı gösterildiyse de (358); şu anda kabul gören yaklaşım solid organ transplantasyonundan sonra kemik kaybının önlenmesi için 25OH D3 seviyesini normal değer üst sınırında tutmaktır (310). Dolayısıyla renal transplantasyondan sonra erken dönemde görülen kemik kaybının önlenmesinde vitamin D ile tedavi değerli olabilir (310). Vitamin D'nin farmakolojik dozları glukokortikoidler ve transplantasyon nedeniyle ortaya çıkan osteoporozun önlenmesi için pek çok araştırmacı tarafından önerilmektedir (213, 214, 247, 248). Talalaj ve arkadaşları (360) renal trasplantasyondan sonra ilk yılda günde 40 mikrogram D vitamini ile 3000 mg kalsiyum karbonat ile kemik kaybını kısmen önlediğini göstermişlerdir. El-Agroudi ve arkadaşları (361) da renal transplantasyondan sonraki ilk yılda ortaya çıkan kemik kaybının alfacalcidol kullanarak önenebileceğini, alfacalcidol kullanımının güvenli olduğu ve iyi tolere edildiğini saptamışlardır. Torres ve arkadaşları aynı dönem transplant alıcılarında düşük doz kalsiyum takviyesi (günde 500 mg) ve intermitan kalsitriol ile proksimal femurda kemik kaybının güvenle önlediğini göstermişlerdir (362). Günlük 0.6 microgram dozunda kalsitriolün glukokortikoid tedavisi nedeniyle oluşan lomber omurga kaybını önlediği gösterilmiştir. Hastalara glukokortikoid tedavisinin ilk yılında verilen oral kalsitriol ve kalsiyumun tedavinin ilk yılında kemik kaybının önemli kısmını önlediği, ancak bu etkinin kalıcı olmadığı ve 2 yıl sonra tekrar kemik kaybı saptandığı gösterilmiştir (363). Vitamin D'nin posttransplant kemik kaybını önlemekte etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (350, 351).

Vitamin D analoglarının kemik kaybını önlediği mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Vitamin D glukokortikoidlerin neden olduğu osteoblast fonksiyonunda baskılanmanın ve bağırsaktan kalsiyum emilimi inhibisyonunun üstesinden geliyor olabilir. Hipovitaminoz D olan renal transplant alıcılarının vitamin D ile tedavileri önerilmektedir. Sebat eden hiperparatiroidizm mevcutsa 1,25-OH-vitamin D seviyeleri normal olsa bile hastalar alphacalcidol ve kalsiyum tedavisinden faydalanabilirler (364). Bu hastalar ayrıca kemik kaybı açısından monitorize edilmeli ve eğer kemik kaybı saptanırsa

paratiroidektomi uygulanmalıdır (232). Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri vitamin D tedavisinin sık görülen yan etkileridir ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir. Ancak Savoe ve arkadaşlarının çalışmasında, düşük doz kullanılırsa hiperkalsemi riskinin minimal olduğu gösterilmiştir (310). Yine de tedavi süresince serum ve idrar kalsiyumunun sık monitorizasyonu gereklidir (353). Kalsitriole bağlı oluşan toksisite daha hızlı düzelmekte, çünkü bu vitamin D'nin en polar ve yağda daha az çözünen analogudur. Bu yüzden tercih edilebilir.

Testosteron: Hipogonadizm kronik hepatik, renal veya kardiyak hastalığı olanlarda sıktır. Siklosporin A ile glukokortikoidlerin hipotalamik-pituter-gonadal aks üzerine baskılayıcı etkileri sonucunda serum testosteron seviyeleri düşmektedir. Çoğunlukla serum testosteron seviyeleri transplantasyondan 6-12 ay sonra normale döner (342, 343). Fakat transplantasyondan 1-2 yıl sonra değerlendirilen erkeklerin yaklaşık % 25'inde hâlâ biyokimyasal hipogonadizm tespit edilmektedir.

Hipogonadizm erkeklerde osteoporozun iyi bilinen bir nedenidir. Genel olarak hipogonadal erkekler testosteron ile tedavi edilmektedir. Fakat testosteron replasmanının transplantasyondan sonra kemik kaybı oranları üzerinde etkisi yoktur (349).

Testosteron tedavisinin potansiyel riskleri hipertansiyon, diyabet, glukokortikoid ve siklosporin A tedavisi nedeniyle ateroskleroza eğilimli olan hastalarda hiperlipidemi oluşumunun hızlanması, ayrıca prostat hipertrofisi ve karaciğer enzimlerinde bozukluktur. Bu nedenle serum lipit ve karaciğer enzimlerinin seviyeleri monitorize edilmeli ve transdermal veya enjeksiyon şeklinde testosteron kullanan erkeklerde düzenli prostat muayenesi yapılmalıdır. Potansiyel faydalar ise yağsız vücut kitlesinde ve hemoglobin seviyelerinde artış ve KMD'de artıştır.

Fluorid kemik yapımını doğrudan stimüle eden az sayıda ilaçlardan biridir (98, 365, 366). Bu nedenle glukokortikoidlerce kaynaklanan veya transplantasyon sonucu ortaya çıkan osteoporozda çekici bir seçenektir. Fluorid oateoblastları ve böylece kemik yapımını aktive eder. Siklik "yavaş salınımlı" florid kalsiyum takviyesi ile birlikte kullanıldığında omurga ve femur boynunda kemik kalınlığında anlamlı artış saptanmıştır (98). Maksimal kemik kalınlığına 2 yıl sonra ulaşıp tedavi devam ettiği sürece bu etki de devam eder. Disodyum monofluorofosfat uygulaması glukokortikoid osteoporozu olan hastalarda trabeküler KMD'de % 63 artış ile ilişkili bulunmuştur (367). Fakat, fluorid tedavisine cevaben görülen KMD artışları her zaman kemik kalitesi ve gücünde artışla

veya fraktür oranlarında azalma ile ilişkili değildir. Dahası, sodyum floridin yüksek dozlarının (günlük 50-75 mg) sıkıntılı gastrointestinal yan etkileri vardır. Ayrıca florid böbrek yetmezliğinde kontrendikedir (18).

Kemik yapımını uyarıcı bir başka madde de **parathormon**dur. Bir çalışmada glukokortikoid osteoporozu olan hastalarda parathormon tedavisinin omurgada kemik kalınlığında anlamlı artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (55, 368). İntermitan kullanımda parathormon kemik yapımını yıkımdan daha çok uyarır ve gelecekte osteoporoz tedavisinde kullanılabilir (368).

Özetle, kemik döngüsünü baskılayarak etki eden ilaçlar estrogenler ve androjenler, bifosfonatlar, kalsitonin ve vitamin D'dir. Bu ilaçlar ile kemik yapımının restorasyonu *de novo* kemik oluşumu veya trabeküler kalınlaşma sonucu olmaktadır. Terapötik etkinin boyutu kemik döngüsünün tedavi öncesi seviyesi ve elde edilen baskılanma derecesine bağlıdır. Bu nedenle, teorik olarak düşük döngülü osteoporozu olan hastalar antirezorptif ilaçlara cevap vermezken, yüksek döngülü olanlar en güçlü cevabı verecektir (369). Ayrıca bifosfonat veya kalsitonin gibi antirezorptif ajanlarla tedavinin, kemik hacminin korunmuş ve kemik döngüsünün hala baskılanmamış olduğu transplantasyondan sonraki erken dönemde başlaması ile maksimum etki elde edileceği de düşünülmektedir (271).

Kırık oranlarında azalma osteoporozda en fazla önem taşıyan klinik son noktadır ve KMD ve biyokimyasal belirteçlerdeki iyileşmelerin kırık riskinde azalmalar ile korele olduğu gösterilmiştir (69). Bir çalışmada KMD'nin tedavinin vertebra kırıklarına etkisinin öngörülmesinde yardımcı olduğu saptanmıştır (22). Osteoporozun biyokimyasal belirteçleri ile de hızlı kemik kaybının saptanması yanı sıra tedavinin monitorizasyonu da mümkündür. Belirteçler tedaviye cevaben hızlı ve önemli miktarda değişiklik gösterirler ve estrogen ve bifosfonatlar gibi antirezorptif ajanlarla üç aylık tedavi sonrası biyokimyasal belirteçlerde ortaya çıkan değişim KMD'de 24 ay sonra oluşabilecek değişimi öngörebilir (4). 1 yıllık HRT veya kalsiyum takviyesinden sonra N telopeptitleri ve osteokalsinin omurganın KMD değişikliklerinin en hassas prediktörleri olduğu gösterilmiştir (370).

Sonuçta, en iyi sonuçların KMD ve yapısal parametrelerin kombinasyonu ile elde edildiği vurgulanmıştır (371). Böylece tedavide gerekirse değişiklik yapılabilir ve bu yolla fraktür oluşumu önlenir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Başkent Üniversitesi Hastanesi Organ Transplantasyonu Bölümünde transplantasyon uygulanmış olan ve aşağıdaki kriterlere uyan hastalar çalışmaya dahil edildi:

1. Böbrek transplantasyonu uygulanmış olan hastalar.
2. Greft fonksiyonları normal olan hastalar.

Diğer nedenlere bağlı osteoporozu olan hastalar (immobilizasyon, hipertiroidizm), hamile veya emziren anneler ve ilaç alerjisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.04.2003 tarihinde 03/42 No'lu onay ile etik açıdan uygun görülmüştür.

3.2 Çalışma Protokolü

Çalışmaya toplam 76 hasta alındı. Hastaların 72'sine ilk kez, 4'üne ise ikinci kez renal transplantasyon uygulanmıştı. Çalışmaya dahil edilen hastaların kemik mineral dansitometresi (KMD) çekilerek osteopeni ve osteoporoz prevalansı saptandı. Yan torakal ve lumbosakral grafileri çekilerek vertebral fraktür, hasta sorgulanarak da periferik fraktür prevalansı araştırıldı. Ardından serumda BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albumin, osteokalsin, ALP, PTH ve idrarda kalsiyum, deoksipridinolin düzeylerine bakılarak başlangıç değerleri alınan her hasta 3 gruptan birine dahil edildi:

Grup A (aktif tedavi grubu, n=25 hasta) 6 ay süreyle günde 400 IU vitamin D ve 600 mg iyonize kalsiyum (1 tablet Cal-D-Vita, Roche) ve haftada bir gün 70 mg alendronat (Fosamax, MSD) kullandı.

Grup B'ye (aktif tedavi grubu, n=26 hasta) 6 ay süreyle günde 400 IU vitamin D ve 600 mg iyonize kalsiyum (1 tablet Cal-D-Vita) ve günde 200 IU kalsitonin nazal sprey (Miacalcic, Novartis) verildi. Bu hasta grubu tedavini üçüncü ayında idrar kalsiyum ve serum kalsiyum, fosfor, ALP ve BUN düzeyleri ile izlendi.

Grup C ise (kontrol profilaksi grubu, n=25 hasta) 6 ay süreyle günde 400 IU vitamin D ve 600 mg iyonize kalsiyum (1 tablet Cal-D-Vita) kullandı.

Gruplara dahil edilme rasgele, hastaların transplantasyon polikliniğine başvuru sırasına göre yapıldı. Ancak gastrointestinal sistem sorunları olan hastalara bifosfonat

(alendronat) tedavisi verilmedi, bu hastalar kalsitonin tedavi grubu veya profilaksi grubuna alındı. On sekiz yaşından küçük olan hastalara aktif tedavi verilmedi, profilaksi grubuna dahil edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara diyetle kalsiyum alımının artırılması; alkol ve sigara kullanımı varsa terk edilmesi önerildi. Tüm hastalara günde 30 dakika yürüyüşten oluşan uygun egzersiz programı verildi. Osteoporoz veya spinal deformite saptananlara gerekli çevre modifikasyonu önerileri yapıldı. Fraktür önleyici önerilerle birlikte egzersiz programı belirlendi (sırt ekstanzörlerini kuvvetlendirme, karın adalelerini güçlendirici izometrik egzersizler, solunum egzersizleri, kifozdan sakınma, duruş ve yürüyüş ile ilgili öneriler).

6 aylık tedavi süresinden sonra tüm hastaların biyokimyasal parametreleri tekrarlandı. Kemik döngü belirteçlerine tekrar bakılarak, gruplar arası istatistiksel önemli fark olup olmadığı incelendi. Yine 6 aylık tedavinin sonunda hastaların KMD'leri çekilerek T ve Z değerlerinde ve g/cm² olarak ölçümlerde değişiklikler değerlendirildi.

3.3 İmmüsupresyon

1975-1987 yıllarında bizim immüsupresif protokolümüz prednizon ve azatiopurinden (AZT) oluşmaktaydı. 1987 yılından sonra düşük doz siklosporin eklendi (372). Postoperatif dönemde bu ilaçların günlük dozları 1 mg/kg prednizolon, 2 mg/kg azatiopurin ve 5 mg/kg siklosporin şeklindeydi. Canlı-donör transplantasyonlarında azatiopurin ve prednizolon transplantasyondan 3 gün önce başlanmaktaydı. Prednizolon dozu 6 ay içinde 10 mg/gün olan idame dozuna kadar azaltılır ve diyabet, aseptik nekroz veya obezite varsa 5 mg/kg dozuna kadar azaltılmaya devam edilirdi. Siklosporin dozu ilacın serum seviyelerine göre ayarlanırdı. Azatiopurin dozu ise lökosit sayısı ve karaciğer fonksiyon test sonuçlarına göre modifiye edilirdi.

Rejeksiyon atakları 10 mg/kg olan IV yüksek doz steroid (IV-pulse steroid) ile tedavi edilmekteydi. Steroide dirençli olan her atak muromon Ab-CD3 (OKT3, monoklonal antikor) ile tedavi edilmekteydi. Ayrıca, seçilmiş siddetli rejeksiyon atakları ve humoral rejeksiyonlar için plazmaferez kullanılmaktaydı.

2001 yılından sonra bizim immüsupresif protokolümüz siklosporin A (CSA), mikofenolat mofetil (MMF) ve prednizolon olarak değiştirildi (373).

Bu çalışmada incelenen hastalardan alendronat grubundaki hastaların 7'si immünsupresif olarak prednizolon, takrolimus ve mikofenolat mofetil, 5'i prednizolon, siklosporin A ve mikofenolat mofetil, 3'ü prednizolon ve siklosporin A, 3'ü prednizolon ve takrolimus, 2'si prednizolon, siklosporin A ve azatiopurin, 2'si prednizolon ve azatiopurin, 1'i prednizolon, siklosporin A ve takrolimus, 1'i prednizolon, siklosporin A ve sirolimus, 1'i prednizolon, takrolimus ve azatiopurin kullanıyordu. Kalsitonin grubundaki hastaların 9'unun immünsupresif protokolü prednizolon, siklosporin A ve mikofenolat mofetilden, 6'sının prednizolon, takrolimus ve mikofenolat mofetilden, 3'ünün prednizolon, siklosporin A ve azatiopurinden, 2'sinin prednizolon, takrolimus ve azatiopurinden, 2'sinin prednizolon ve siklosporin A'dan, 2'sinin prednizolon ve takrolimustan, 1'inin prednizolon ve azatiopurinden, 1'inin prednizolon ve sirolimustan oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki hastaların 11'i prednizolon, siklosporin A ve mikofenolat mofetil, 5'i prednizolon, takrolimus ve azatiopurin, 4'ü prednizolon, takrolimus ve mikofenolat mofetil, 2'si prednizolon, siklosporin A ve azatiopurin, 2'si prednizolon ve takrolimus, 1'i prednizolon ve siklosporin A alıyordu.

Alendronat grubunda 8 kişi rejeksiyon nedeniyle IV-pulse metilprednizolon kullanmıştı. Bu hastalardan 2'si 2 kez, 1'i 3 kez pulse-tedavi almıştı. Hastaların 7'sine metilprednizolon 4000 mg'dan düşük, 1'ine de 4000 mg'dan yüksek toplam dozda verilmişti. Kalsitonin grubunda rejeksiyon nedeniyle toplam 11 hasta ve bunlardan 1'i 2 kez, 1'i de 3 kez olmak üzere IV-pulse metilprednizolon kullanmıştı. Toplam doz 8 hastada 4000 mg'dan düşük, 3 hastada ise 4000 mg'dan yüksekti. Ayrıca, hastalardan 1'ine ilave olarak OKT3 tedavisi, 1'ine de plazmaferez uygulanmıştı. Kontrol gruptan ise 9 hasta rejeksiyon nedeniyle IV-pulse metilprednizolon kullanmış ve bunların 2'si 2 kez, 1'i de 3 kez tedavi almıştı. Toplam doz hastaların 6'sında 4000 mg'dan düşük, 3'ünde de 4000 mg'dan yüksekti.

3.4 Biyokimyasal ölçümler

En sık kullanılan kemik yapımı belirteçleri serumda alkalin fosfataz (ALP), osteokalsin ve tip I prokolajenin karboksiterminal propeptididir.

Serum total ALP kolay ölçülebilir olduğu için kemik yapımının en sık kullanılan belirteçidir ve rutin tedavi monitoizasyonunda yeri vardır.

Serum OC yıkım ve yapım birbirine bağı olduklarında kemik döngüsünün geçerli belirteçidir, bağımsız olduklarında ise yapımın spesifik belirteçidir (57-60).

Kemik yıkım belirteçleri serumda asit fosfataz, idrarda hidrokspirolin, hidrokstilizin, kolajen çapraz bağı molekülleri ve serumda ve idrarda bakılan kolajen 1 telopeptidleridir.

Deoksipiridinolin (DPD) kolajen çapraz bağı moleküllerindedir. DPD'in vertebral osteoporozu olanlarda kemik histomorfometri ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir (67).

Biyokimyasal belirteçleri kullanarak hızlı kemik kaybeden ve osteoporozu eğilimli olan kişiler saptanabilir. DPD, C-terminal polipeptit ve osteokalsin veya kemik ALP kombinasyonu kemik kaybı hızını daha iyi öngörmektedir. Biyokimyasal belirteçlerin aynı zamanda kalça fraktürü gelişebilecek kişileri göstermek için kullanılabileceği saptanmıştır (374). Artmış C telopeptit ve DPD seviyelerinin KMD'den bağımsız olarak artmış kalça fraktürü riski ile ilişkili bulunmuştur (375). Bu kişilerde kemik yapımı ve yıkımı arasında dengesizlik, idrar çapraz bağı atılımında artış, serum OC'de azalma saptanmıştır (376). Biyokimyasal belirteçler tedavi alan hastaların monitorizasyonunda da faydalıdır.

Kemik döngüsünün artması biyokimyasal belirteçlerin düzeylerine yansımaktadır. Kemik yapımı belirteçlerinden kemik ALP en yüksek artışı göstermekte (% 204), OC %150 artmaktadır. Yıkım belirteçlerinden en yüksek artışı N-terminal telopeptit NTX (%271), idrarda C-terminal polipeptit (% 240) ve DPD (% 183) göstermektedir (377, 378). Bu nedenlerle bu çalışmada yapım belirteçlerinden serumda OC ve ALP, yıkım belirteçlerinden ise idrarda DPD ve Ca ölçümleri kullanıldı.

OC'in serum konsantrasyonu ve DPD'nin idrarda atılımı diurnal varyasyon göstermektedir. DPD ölçümü için örnek seçme konusunda fikir birliği yoktur- 24 saatlik idrar veya sabah örneği veya rasgele örnek kullananlar vardır (64, 70). Bu çalışmada biyokimyasal ölçümler için sabah alınan kan ve ilk idrar örnekleri kullanıldı. Rutin biyokimyasal ölçümler klinik biyokimya laboratuvarında Roche-Hitachi Pp-Modular otomatik analizör ile yapıldı. İntakt PTH İmmulite 2000 ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Normal değerler kesiti 12 ile 72 pg/ml arasındaydı. Serumda osteokalsin ölçümlerinde İmmulite One ticari kiti kullanıldı. Referans değerler erkekler için 3 ile 13 ng/ml, kadınlar için 0.4 ile 8.2 ng/ml arasındaydı. İdrarda DPD düzeyleri İmmulite 2000 ticari kiti kullanılarak ölçüldü ve normal değerler kesiti erkekler için 2.3- 5.4 nmol/ml, kadınlar için 3-7.4 nmol/ml idi.

3.5 Kemik yoğunluğu ölçümü

Hologic QDR 4500 dansitometer ile yapılan dual energy X-ray absorptiometry (DXA) tekniği kullanıldı. Bu teknikte iki farklı foton enerjisinin X-ışınlarının vücuttan transmisyonu ölçülür. Böylece iki doku türünün- kemik ve yumuşak doku- miktarı ölçülebilmektedir. DXA tekniği düşük kemik kitlesi olan şahısları saptamakta ve tedaviye olan cevabın monitorizasyonunda kullanılmaktadır. Lomber KMD posttransplant dönemde osteodistrofinin monitorizasyonu için daha hassas ve stabil gösterge olduğu için (10) ideal ölçüm yeri lomber omurgadır. Bizim ölçümlerde lomber omurga fantomunun günlük ölçümleri içi varyasyon katsayısı (coefficient of variation; CV) % 0.6'ydı. Sağlıklı kontrollerde lomber omurga ölçümlerinin varyasyon katsayısı % 1'di. Her hastanın tüm KMD ölçümleri aynı dansitometer kullanılarak yapıldı. Posteroanterior (PA) lomber ölçümde dejeneratif değişiklikler, skolyoz, aort kalsifikasyonu ve vertebral fraktür nedeniyle değerlendirmede zorluk ortaya çıktığı için özellikle yaşlı kişilerde lateral çekim tercih edilmektedir. Yeni tekniklerle omurganın santral trabeküler bölümünün KMD'sini osteofit ve ekstraskletal kalsifikasyonları hariç tutarak ölçmek mümkündür. Bu çalışmada PA-lomber değerlerle birlikte elde edilebilen hastalarda yan lomber değerler de kullanıldı. Kronik böbrek hastalığı olanlarda kalça ve radiusun KMD ölçümleri daha az artefakt nedeniyle tercih edilmektedir (55). Önkol ölçümünde radius ortasından el bileğine kadar olan bölge kullanılırken kalçanın 3 bölgesi incelenmekte: femur boynu, trokanter majör ve Ward's üçgeni. Bu çalışmada kalça ölçümü tercih edildi ve istatistikte Ward's üçgeni ölçümleri değerlendirildi.

Kemik yoğunluğu ölçümünde 2 değer elde edilir:

1. Z-skoru aynı yaş, cinsiyet ve ırka göre karşılaştırılmış referans populasyonun ortalama değerinden sapmayı standart deviasyon olarak gösterir.
2. T-skoru ise genç erişkin populasyonun (20-35 yaş) ortalama değerinden sapmayı gösterir.

WHO'nun önerisine göre KMD ölçümlerinde T-skoru temel olarak alınır. Bu araştırmada hem T-skoru, hem Z-skoru değerlerine bakıldı. Skorlar Hologic referans veri bazı kullanılarak hesaplandı.

Fraktür olasılığını belirleyen en önemli faktör var olan kemik miktarıdır. KMD fraktür riskiyle koreledir (330). KMD değerlendirilmesi ya KMD'nin dört çeyreğindeki fraktür insidansı veya KMD'de her 1 SD azalmada fraktür riskinin artışı olarak sunulur

(379). *WHO*'nun önerisine göre kırık eşiği diğer hasta populasyonlarında genç normal ortalamanın yaklaşık 2 SD altındadır ($T=-2$) ancak transplant alıcılarında bu değerin son yıllarda ($T=-1$) olarak alınması önerilmiştir (5).

3.6 Vertebral kırıkların değerlendirilmesi

Osteoporoz fraktürleri vertebra korpusu, femur boynu veya intertrokanterik bölge, distal radius, kaburga ve pelviste görülür (379).

Çalışmanın başlangıcında tüm hastaların yan torakal ve lomber grafileri çekildi. Vertebra deformite skoru (Kleerekoper) sınıflamasına uygun olarak spinal kolonu tümü ile incelemek için torakal 4 ve lomber 5 (T4-L5) arasındaki vertebralarda korpusun anterior ve posterior yükseklikleri ile orta kısmının yüksekliği (cm olarak) ölçüldü ve birbirine oranlandı. % 15 oranında azalma kırık şeklinde yorumlandı (27). Fraktür tespit edilen vertebraların KMD sonuçları değerlendirmeden çıkarıldı.

Ayrıca tüm hastalarda anemnezde avasküler nekroz (AVN) olanlar not edildi. Sorgu sırasında ise omuz ve kalça ağrısı belirtenler önce fizik muayene ve direk grafi ile değerlendirildi. Şüpheli olgulardan magnetik rezonans görüntüleme (MRG) istenerek AVN tanısı kondu.

3.7 Osteoporozun ve fraktürün risk faktörlerinin analizi

Osteoporozun ve fraktürün risk faktörlerinden her hastanın yaşı, vücut-kitle indeksi (body-mass index; BMI), transplantasyondan sonra ay olarak geçen süre (TX.S), ay olarak KBY süresi (KBY.S.), mg olarak kullanılmakta olan günlük steroid dozu (Cs.mg.gn), mg olarak kullanılmış olan kümülatif steroid dozu (Cs.Küm), ng olarak kullanılmakta olan günlük takrolimus dozu (Tacr.gn), ng olarak kullanılmış olan kümülatif takrolimus dozu (Tacr.Küm), mg olarak kullanılmakta olan günlük siklosporin-A dozu (CSA.mg.gn), mg olarak kullanılmış olan kümülatif siklosporin-A dozu (CSA.Küm), alkol kullanımı, sigara kullanımı, Diyabetes Mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), periferik damar hastalığı (Prf.D.H.), heparin kullanımı, düretik kullanımı ve kumadin kullanımı incelendi. Transplant alıcılarının kullanmış oldukları steroid ve kalsinörin-kalmodulin fosfataz inhibitör grubu ilaçların kümülatif dozları hastaların tüm dosyalarının içindeki ilaç orderları ve hemşire izlemleri tek-tek incelenerek hesaplandı.

3.8 Hasta gruplarına uygulanan ilaçların etki mekanizmaları ve veriliş biçimleri

Kalsiyumun kemik yapısını stabilize ettiği gösterilmiştir. Kalsiyum karbonatta % 40 elementler kalsiyum vardır ve aklorhidrik koşullardaki zayıf emiliminden dolayı yemekle birlikte alınmalıdır. Kalsiyum sitratta ise % 24 elementler kalsiyum olup aç karnına aklorhidrik durumda emilimi iyidir. Kalsiyum takviyesinin başka ajanlarla kombine kullanımı önerilmektedir (73).

Normal kemik mineralizasyonu için D vitaminin fizyolojik dozlarda mevcudiyeti gereklidir. Genelde günlük 400 IU takviye kullanılır (76). Vitamin D analoglarının hiperkalsemi ve hiperkalsiüri nedeniyle % 5 oranında toksik etkileri mevcut. Bunlar kalsiyum alımının monitorizasyonu, üriner kalsiyum atılımının ölçümü, su alımının artırılması ve vitamin D'nin günde iki kez alınmasıyla azaltılabilir (379).

Bu çalışmada 600 mg dozunda iyonize kalsiyum ve 400 IU inaktif D-vitamini (vitamin D3) ihtiva eden preparat kullanıldı (Cal-D-Vita efervesan tablet, Roche).

Bifosfonatlar kemik yıkımının potent inhibitörleridir. Bazı bifosfonatlar uzun yarı ömür ve iskeletal retansiyon gösterirler ve intermitan olarak kullanılırlar. Gastrointestinal emilimleri % 10'dan az olduğu için aç karnına kullanılmalıdır. En sık yan etkileri mide ağrısı ve ezofajit gibi gastrointestinal semptomlardır (328). Bu çalışmada monosodium trihidrat alendronat, 70 mg/hafta tek doz şeklinde kullanıldı (Fosamax, MSD).

Kalsitonin kemik yıkımının potent inhibitörüdür. Aynı zamanda analjezik özellikleri de olduğundan kalsitonin akut vertebral kolapsa sekonder ağrısı olanlarda endikedir. Kalsitonin parenteral intramüsküler enjeksiyon, suppozituar veya nazal sprey olarak kullanılır. Nazal sprey şeklinin rinit, nazal iritasyon ve akıntı, kuruluk ve kabuklanma gibi minör yan etkileri vardır. Uzun süreli kullanımda direnç görülebilir (379). Bu çalışmada salmon kalsitonin nazal sprey şekli, 200 IU/gün dozunda kullanıldı (Miacalcic, Novartis).

Bu çalışmada kullandığımız farmakolojik ajanlar T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından klinik kullanımları için onaylanmış ilaçlar olup yıllardır osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanların kişilerin sağlığını tehdit edebilecek ya da risk altına sokabilecek ciddi yan etkilerinin bildirilmediği gibi bifosfonat tedavisinin greft rejeksiyonu insidansında azalma ile sonuçlandığı bir çalışmada gösterilmiştir (15, 16).

3.9 İstatistiksel değerlendirme

Verilenlerin istatistiksel analizi SPSS for Window's 11.5 paket programında yapıldı. Değerlendirmelerde ölçümle belirtilen ve parametrik varsayımlar sağlandığı durumlarda gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi ve bağılı olarak Bonforroni testi, her bir grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalarda paired t-testi, parametrik varsayımlar sağlanmadığı durumlarda gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskall- Wallis varyans analizi, her bir grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalarda Wilcoxon testi, kategorik verilerde gruplar arası karşılaştırmalar için Khi-kare testi ve KMD ile diğer parametrelerin ilişkileri Pearson korelasyon analizi ile test edildi. En küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

3.10 Sosyal yapı içerisinde Sağlık Sosyal Kurumunun değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 76 hastaya tedavide kullanılan ilaçlar için 6 aylık rapor verildi ve ilaçlar 3 ayda bir olmak üzere her hastaya 2 kez reçete edildi. Ancak farklı Sosyal Sağlık Kuruluşlarına (Emekli Sandığı, Sosyal Sigortalar Kurumu: SSK, BAĞ-KUR, Yeşil Kart, özel kurum) mensup olan hastalar ilaca ulaşmalarının değişik safhalarında sorunlarla karşılaştılar. Bu sorunların bazıları hastalarca üçüncü ve altıncı ay takiplerinde bildirildi bazıları da sorun ortaya çıktığı anda telefonla iletildi. Ayrıca tedavi bittikten sonra her hastaya hastane içi ve dışında karşılaştığı sevk problemleri, kayıt sıkıntıları, rapor ve reçete işlemleri, kurum içi yazışmalar ve bürokratik işlemler, eczanede ortaya çıkan zorluklar konusunda mülakat uygulandı. Kurumlarla anlaşmalı olarak çalışan 2 eczanenin sahipleri ile de mülakat yapıldı. Her kurumdan tipik problemler belirten 1 hastayla yapılan mülakat banda kaydedildi. Hastaların tedaviden sonraki süre içinde arayıp bildirdikleri sorunlar da kaydedilip imkan dahilinde incelendi.

Takdir edileceği gibi, toplum bilimi konularında sosyal yapılarda anket sorularına verilen cevaplar genelde cevaplayan kişinin eğitim düzeyi, meslek yapısı, kişiliği, bireysel özellikleri gibi değişkenlerin bir fonksiyonu olarak hareket eder. Bu kapsamda elde edilen bilgi sisteminin "varyansı" yüksek olabilmekte, aynı şekilde hata pay oranları da olabilmektedir. Sosyal etkileşme alanında yer alan hastalarımızın karşılaştığı sorunlar hakkında yapılan bu sunumun da bu düzeyde değerlendirilmesinin uygun olacağını belirtmek gereklidir.

4. BULGULAR

4.1 Hastalar:

Çalışmamızda amaç başarılı renal transplantasyon uygulanmış olan hastalarda ostopeni, osteoporoz ve fraktür prevalansını saptamak ve kalsiyum ve inaktif D vitamini takviyesi ile birlikte antirezorptif ajanlardan alendronat ve kalsitoninin ve sadece kalsiyum ve inaktif D vitamini takviyesinin antirezorptif ajanlara kıyaslamasını yapmak ayrıca bu üç tedavi protokolünün etkinliklerini ayrı ayrı değerlendirmektir. Bu nedenle Başkent Üniversitesi Hastanesi Organ Transplantasyonu Bölümünde Mayıs 1977 ile Temmuz 2003 tarihleri arasında başarılı renal transplantasyon uygulanmış olan 76 hasta incelendi. Hastaların tümünün biyokimyasal parametreleri ve kemik döngü belirteçlerin düzeyleri alındı ve KMD çekildi. Kontrol grubundaki hastaların 1 tanesi koopere olmadığı için KMD ölçümü yapılamadı ve başlangıç KMD değerleri 75 hastada değerlendirildi. Üçüncü ay serum ve idrar parametreleri takip amaçlı olup istatistiksel değerlendirmeye yansıtılmadı. Altı aylık sürenin bitiminde 76 hastanın rutin biyokimya kontrol değerleri tekrar alınıp incelendi. Kontrol kemik döngü belirteçleri değerleri genel hasta grubunda toplam üç hastadan (alendronat grubundan 1 hasta ve kontrol grubundan 2 hasta) koopere olmadıkları için alınamadı ve toplam 73 hastanın kontrol parametreleri değerlendirilebildi. Yine 6 aylık tedavi sonunda çekilen kontrol KMD'ye 76 hastadan ikisi (alendronat grubundan 1 hasta ve kontrol grubundan 1 hasta) koopere olmadıkları için toplam 74 hastanın kontrol KMD sonuçları değerlendirildi.

Altı aylık tedavi sürecinde kalsitonin grubundan 1 hastada tedavinin üçüncü ayında hiperkalsemi geliştiği için tedavi kesildi, ilgili doktora bilgi verildi ve kontrol değerler üçüncü ayda alındı; aynı gruptan başka 1 hastada ise tedavinin beşinci ayının sonunda rejeksiyon geliştiği için tedavi kesildi ve kontrol parametreler 5 aylık tedavi sonunda alındı. Bu gruptan 1 hasta 6 aylık sürenin sonunda nazal irritasyon ve akıntı bildirdi. Kontrol grubundan da 2 hastada 6 aylık tedavi süresinin bitiminde hiperkalsemi saptandı, tedavileri kesildi ve ilgili doktora bilgi verildi. Alendronat grubundaki hastaların ikisinde ilacın ilk kullanıldığında epigastrik ağrı olduysa da birkaç günde ortadan kalktı ve bir daha da tekrarlamadı. Bu gruptaki hastaların hiçbirinde tedavinin kesilmesini gerektirecek bir yan etki gelişmedi.

- Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması 34.38 idi; erkek cinsiyet oranı %71.10, kadın cinsiyet ise % 28.90 idi. Hastaların ortalama vücut-kitle indeksi 24.40

idi. Transplantasyondan sonra geçen sürenin ortalaması 64.47 ay, KBY ortalama süresi ise 79.16 aydı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de verildi.

Tablo 4.1 : Hastaların demografik özellikleri

| | | mean \pm SD | Median |
|----------|-------|-------------------|--------|
| Yaş | | 34,38 \pm 12,04 | 42,75 |
| Cinsiyet | Erkek | 54 (% 71,10) | |
| | Kadın | 22 (% 28,90) | |
| BMI | | 24,40 \pm 5,24 | |
| TX.S | | 64.47 \pm 66.58 | 42,75 |
| KBY.S | | 79.16 \pm 66.43 | 67,50 |

BMI: Body- Mass İndex (Vücut- kitle indeksi)

TX.S: Transplantasyondan sonra geçen süre (ay)

KBY.S: Kronik Böbrek Yetmezliği süresi (ay)

Gruplar arası dağılımda yaş ortalamaları, cinsiyet, BMI, KBY süresi ve transplantasyon sonrası geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grupların tek-tek demografik incelenmesi Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.2 : Grupların tek-tek demografik incelenmesi

| | Alendronat | Kalsitonin | kontrol | p |
|---------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| | mean \pm SD | mean \pm SD | mean \pm SD | |
| Yaş | 32.88 \pm 11.97 | 37.65 \pm 11.74 | 32.48 \pm 12.19 | 0,233 |
| Cins. E | 20 (% 80.00) | 19 (% 73.10) | 15 (% 60.00) | 0,285 |
| Cins. K | 5 (% 20.00) | 7 (% 26.90) | 10 (% 40.00) | |
| BMI | 23.53 \pm 4.54 | 26.06 \pm 5.24 | 23.53 \pm 5.66 | 0,137 |
| TX.S | 64.22 \pm 54.77 median 47,50 | 71.54 \pm 72.29 median 42,75 | 57.38 \pm 72.82 median 29,00 | 0,342 |
| KBY.S | 79.44 \pm 52.84 median 64,50 | 91.04 \pm 73.84 median 64,75 | 87.76 \pm 72.41 median 70,50 | 0,923 |

BMI: Body- Mass İndex (Vücut- kitle indeksi)

TX.S: Transplantasyondan sonra geçen süre (ay)

KBY.S: Kronik Böbrek Yetmezliği süresi (ay)

4.2 Osteopeni ve osteoporoz prevalansı

- Genel hasta grubunda (n=75) KMD'nin her 3 lokalizasyonundaki T-skorumları değerlendirildiğinde osteopenisi (T<-1) saptanan renal transplant alıcılarının sayısı 67 (% 89.33), osteopeni saptanmayanların sayısı 8 (% 10.67) idi. Osteoporozu (T<-2.5) olan hasta sayısının 34 (% 45.33), osteoporozu olmayan hasta sayısının ise 41 (% 54.67) olduğu görüldü. (T<-1.5)* olan hasta sayısı 58 (% 77.33), olmayan hasta sayısı ise 17 (% 22.67) idi.

Böylece genel hasta grubunda osteopeni prevalansı % **89.33**, osteoporoz prevalansı % **45.33** olarak saptandı.

Genel hasta grubunda osteopeni ve osteoporoz prevalansları Tablo 4.3'te verildi.

Tablo 4.3 : Genel hasta grubunda osteopeni ve osteoporoz prevalansları

| T skoru | Hasta sayısı | Prevalans |
|-------------------------|--------------|----------------|
| T< -1 (osteopeni) | 67 | % 89.33 |
| T< -1.5 | 58 | % 77.33 |
| T< -2.5 (osteoporoz) | 34 | % 45.33 |

- Genel hasta grubunda sadece **lomber vertebranın** PA-ölçümlerine bakıldığında osteopenik (T<-1) olan renal transplant alıcılarının sayısı 60 (% 80.00), osteopenik olmayanların sayısı 15 (% 20.00) idi. Osteoporozu (T<-2.5) olan hasta sayısı 31 (% 41.33), osteoporozu olmayanların sayısı ise 44 (% 58.67) idi.

* *National Osteoporosis Society ve Royal Society of Medicine (İngiltere) ve European Regulatory Guidelines* tarafından steroide bağlı osteoporozda KMD ölçümlerinden T<-1.5 skoru yüksek kırık riski olarak değerlendirilmektedir ve bifosfonat tedavisinin başlanması için sınır değer olarak gösterilmektedir (179, 337). Son yıllarda renal transplant alıcılarında T<-1 skorunun bifosfonat tedavisi açısından değerlendirilmeyi gerektirdiğini öne süren gruplar vardır (5).

- Genel hasta grubunda sadece femur Ward's üçgeninin değerlendirilmesinde osteopenik ($T < -1$) olan renal transplant alıcılarının sayısı 52 (% 69.33), osteopenik olmayanların sayısı 23 (% 30.67) idi. Osteoporozu ($T < -2.5$) olan hasta sayısı 10 (% 13.33), osteoporozu olmayan hasta sayısı ise 65 (% 86.67) idi.

Genel hasta grubunda lomber vertebranın ve femur Ward's üçgeninin tek-tek değerlendirilmesinde osteopeni ve osteoporoz prevalansları Tablo 4.4'te gösterildi.

Tablo 4.4 : Genel hasta grubunda lomber vertebranın ve femur Ward's üçgeninin tek-tek değerlendirilmesinde osteopeni ve osteoporoz prevalansları

| T skoru | Lomber vertebra | | Femur Ward's üçgeni | |
|--------------------------|-----------------|-----------|---------------------|-----------|
| | Hasta sayısı | Prevalans | Hasta sayısı | Prevalans |
| T < -1 (osteopeni) | 60 | % 80.00 | 52 | % 69.33 |
| T < -2.5 (osteoporoz) | 31 | % 41,33 | 10 | % 13.33 |

- Hastalar çeyrek değerlere göre kategorize edildiğinde genel hasta grubunda PA-lomber vertebra ve femur Ward's üçgeni değerlendirilmesinde hastaların % 50'si ve altında T skorunun (< -1.5)* olduğu, lateral lomber vertebra ölçümlerinde ise hastaların % 25'i ve altında T skorunun (< -1.5)* olduğu gösterildi.

Genel hasta grubunda KMD değerlerinin 25., 50. ve 75. persentile göre dağılımı Tablo 4.5'te verildi.

* *National Osteoporosis Society ve Royal Society of Medicine (İngiltere) ve European Regulatory Guidelines* tarafından steroide bağlı osteoporozda KMD ölçümlerinden $T < -1.5$ skoru yüksek kırık riski olarak değerlendirilmektedir ve bifosfonat tedavisinin başlanması için sınır değer olarak gösterilmektedir (179, 337). Son yıllarda renal transplant alıcılarında $T < -1$ skorunun bifosfonat tedavisi açısından değerlendirilmeyi gerektirdiğini öne süren gruplar vardır (5).

Tablo 4.5 : Genel hasta grubunda KMD değerlerinin 25., 50. ve 75. persentile göre dağılımı

| | mean±SD | median | Yüzdelikler 1 | | |
|-----------|------------|--------|---------------|-------|-------|
| | | | 25% | 50% | 75% |
| T (L1-L4) | -2,05±1,35 | -2,2 | -2,82 | -2,2 | -1,17 |
| T (L2-L4) | -1,49±1,56 | -1,38 | -2,29 | -1,38 | -0,68 |
| T F.WAR | -1,46±1,09 | -1,58 | -2,24 | -1,58 | -0,86 |

T(L1-L2): ön-arka lomber T-skoru
T(L2-L4): lateral lomber T-skoru

T F.War: Femur Ward's üçgeni T-skoru

4.3 Fraktür prevalansı:

- Tüm transplantlı hasta grubunda (n=76) yan torakal ve lomber grafilerde vertebral fraktür ve anamnezde periferik fraktür taraması sonucunda hastaların 53'de (% 69.74) tek veya multiple vertebral fraktür ve / veya periferik fraktür saptandı. Hastaların 23'de ise (%30.26) kırık yoktu.

4.3.1 Vertebral fraktürler

- Tüm transplantlı hasta grubunda (n=76) yan torakal grafi değerlendirilmesinde 41 hastada (% 53.95) vertebral kırık yoktu, 22 hastada (% 28.95) 1 kırık, 10 hastada (% 13.16) 2 kırık, 1 hastada (% 1.32) 3 kırık, 1 hastada (% 1.32) 4 kırık ve 1 hastada (% 1.32) 5 torakal vertebra kırığı saptandı. Torakal vertebra kırıklarının dağılımı Tablo 4.6'da gösterildi.

Tablo 4.6 : Gruplarda torakal vertebra kırığı dağılımı

| Kırık sayısı | Alendronat | | Kalsitonin | | Kontrol | | Toplam | |
|--------------|------------|-------|------------|-------|---------|-------|--------|-------|
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| 0 | 13 | 52,00 | 14 | 53,85 | 14 | 56,00 | 41 | 53,95 |
| 1 | 7 | 28,00 | 8 | 30,77 | 7 | 28,00 | 22 | 28,95 |
| 2 | 4 | 16,00 | 2 | 7,69 | 4 | 16,00 | 10 | 13,16 |
| 3 | 0 | 0,00 | 1 | 3,85 | 0 | 0,00 | 1 | 1,32 |
| 4 | 0 | 0,00 | 1 | 3,85 | 0 | 0,00 | 1 | 1,32 |
| 5 | 1 | 4,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1 | 1,32 |

- Genel hasta grubunda yan lomber grafi değerlendirilmesinde 41 hastada (%53.95) vertebral kırık yoktu, 27 hastada (% 35.52) 1 kırık ve 8 hastada (% 10.53)

2 lomber vertebra kırığı saptandı. Lomber vertebra kırıklarının dağılımı Tablo 4.7’de verildi.

Tablo 4.7 : Gruplarda lomber vertebra kırığı dağılımı

| Kırık say | Alendronat | | Kalsitonin | | Kontrol | | Toplam | |
|-----------|------------|-------|------------|-------|---------|-------|--------|-------|
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| 0 | 14 | 56,00 | 12 | 46,15 | 15 | 60,00 | 41 | 53,95 |
| 1 | 8 | 32,00 | 11 | 42,31 | 8 | 32,00 | 27 | 35,52 |
| 2 | 3 | 12,00 | 3 | 11,54 | 2 | 8,00 | 8 | 10,53 |

Genel hasta grubunda tüm vertebralar (torakal ve lomber) değerlendirildiğinde hastaların 25’de (% 32.89) kırık saptanmadı, 51’de (% 67.11) ise 1 veya daha fazla vertebral kırık vardı. Bunların 23’de (% 45.10) 1 vertebral kırık, 28’de (% 54.90) multiple kırık vardı.

Tüm hasta grubunda vertebral kırık prevalansı % **67.11** idi.

Genel hasta grubundaki vertebral kırık dağılımı Tablo 4.8’de gösterildi.

Tablo 4.8 : Genel hasta grubundaki vertebral kırık dağılımı

| Vertebral kırık sayısı | Hasta sayısı | Prevalans |
|------------------------|--------------|----------------|
| Kırık yok | 25 | % 32,89 |
| Kırık var | 51 | % 67.11 |
| 1 kırık | 23 (% 45.10) | |
| >1 kırık | 28 (% 54.90) | |

4.3.2 Periferik fraktürler:

- Tüm hasta grubunda (n=76) 10 hastada (% 13.16) periferik kırık saptandı. Kırıkların lokalizasyonu 5 hastada (% 50) unilateral olarak sağ veya sol ayakta, 2 hastada (% 20) belde spondilolizis şeklinde, 1 hastada (% 10) el bileğinde, 1 hastada (% 10) el parmağı distal interfalangeal ekleme, 1 hastada (% 10) omuzdaydı.

Tüm hasta grubunda periferik kırık prevalansı % **13.16** idi.

- Genel hasta grubunda 5 hastada (% 6.75) özgeçmişinde veya takip süresince ve hepsi kalçada olmak üzere AVN saptandı.

4.4 Osteoporoz ile ilişkili parametrelerin ve risk faktörlerinin analizi:

- Alendronat, kalsitonin ve kontrol grupları arasında osteoporoz ile ilişkili parametrelerden alkol kullanımı, sigara kullanımı, heparin kullanımı, kumadin kullanımı, diüretik kullanımı, DM varlığı, KAH varlığı ve skolyoz varlığı açısından anlamlı fark bulunamadı. Osteoporozla ilişkili parametrelerin gruplar arası dağılımı Tablo 4.9’da özetlendi.

Tablo 4.9 : Osteoporozla ilişkili parametrelerin gruplar arası dağılımı

| | Alendronat | | Kalsitonin | | Kontrol | | p |
|-------------------|------------|-------|------------|--------|---------|-------|-------|
| | No. | % | No. | % | No. | % | |
| Alkol | 1 | 4,00 | 2 | 7,70 | 3 | 12,00 | 0,576 |
| Sigara | 3 | 12,00 | 9 | 34,60 | 9 | 36,00 | 0,102 |
| DM | 4 | 16,00 | 5 | 19,20 | 1 | 4,00 | 0,240 |
| KAH | 2 | 8,00 | 1 | 3,80 | 1 | 4,00 | 0,756 |
| Heparin kullanımı | 24 | 96,00 | 26 | 100,00 | 24 | 96,00 | 0,586 |
| Düretik kullanımı | 17 | 68,00 | 18 | 69,20 | 18 | 72,00 | 0,951 |
| Kumadin kullanımı | 2 | 8,00 | 1 | 3,80 | 4 | 16,00 | 0,314 |
| Skolyoz | 2 | 8,00 | 5 | 19,20 | 6 | 24,00 | 0,304 |

DM: Diyabetes Mellitus

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Osteoporoz gelişmesi için risk faktörleri olan kullanılan immüsupresif ilaçlardan steroidin, takrolimusun ve siklosporin A’nın kümülatif ve gün başına düşen miktarları arasında da gruplar arsında fark saptanmadı. İmmüsupresif medikasyonun gün başına düşen ve kümülatif dozlarının gruplar arası dağılımı Tablo 4.10’da verildi.

Tablo 4.10 : İmmüsupresif medikasyonun gün başına düşen ve kümülatif dozlarının gruplar arası dağılımı

| | Alendronat | | Kalsitonin | | Kontrol | | p |
|--------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|------------------------|-----------|-------|
| | mean± SD | median | mean±SD | median | mean± SD | median | |
| CS.mg.(gn) | 8.80±2.18 | 10,00 | 8.85±3.02 | 10,00 | 12.20± 9.85 | 10,00 | 0,661 |
| CS. (küm) | 17834.0± 18154.78 | 13985,00 | 18807.31± 18876.5 | 14597,50 | 16290.9± 21363.56 | 9055,00 | 0,377 |
| Tacr.ng.(gn) | 4.70±2.26 | 6,00 | 5.20±2.57 | 5,00 | 4.45± 1.63 | 4,00 | 0,778 |
| Tacr. (küm) | 13791.2± 35459.75 | 3074,00 | 2913.00± 1616.13 | 2779,50 | 2334.00± 1795.20 | 2398,00 | 0,620 |
| CSA g. (gn) | 209.09± 62.52 | 200,00 | 219.64± 82.15 | 212,50 | 223.21± 102.12 | 200,00 | 0,969 |
| CSA. (küm) | 356997.83± 291145.49 | 262500,00 | 286496.88± 316878.27 | 176625,00 | 339423.0± 566652.53 | 118100.00 | 0,143 |

CS: Kortikosteroid
küm: kümülatif doz

Tacr: Takrolimus
gn: gün başına düşen doz

CSA: Siklosporin
g: gram mg: miligram ng: nanogram

Bu veriler grupların istatistiksel olarak karşılaştırılabilir olduklarını gösterdi.

Genel hasta grubundaki osteoporozun risk faktörleri ve KMD değerlerinin korelasyon çalışması yapıldığında;

- Hastaların yaş ortalaması ile KMD'nin PA-lomber T- ve Z- skorları, lateral lomber T-skoru ve femur T-skoru arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $p < 0.01$, $r = 0.300$, $p < 0.01$, $r = 0.358$, $p < 0.05$, $r = -0.510$, $p < 0.01$, $r = -0.406$). Hastaların yaşı ilerledikçe PA-lomber T- ve Z- skorları artmaktaydı, lateral lomber T-skoru ve femur T-skoru ise azalmaktaydı.
- Hastaların ortalama BMI değerleri ile KMD'nin lomber T- ve Z- skorları ve femur Z-skoru arasında anlamlı korelasyon gösterildi (sırasıyla $p < 0.01$, $r = 0.385$, $p < 0.01$, $r = 0.412$, $p < 0.05$, $r = 0.286$). BMI değerlerinin yükselmesiyle KMD değerlerinin de yükseldiği görüldü.
- Transplantasyon sonrası geçen sürenin ve KBY süresinin femur T-skoru üzerinde negatif yönde anlamlı etkisi vardı (sırasıyla $p < 0.01$, $r = -0.341$, $p < 0.05$, $r = -0.300$). Transplantasyon sonrası geçen sürenin artmasıyla ve KBY süresinin artmasıyla KMD değerleri azalmaktaydı.
- Hastaların kullandıkları kümülatif steroid dozu ve kümülatif siklosporin A dozu ile femur T-skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $p < 0.01$, $r = -0.353$, $p < 0.05$, $r = -0.243$). Steroid dozunun artmasıyla ve siklosporin A dozunun artmasıyla KMD değerlerinin azaldığı görüldü.
- Hastaların serumlarında tedavi öncesi ölçülen kreatinin (cre) düzeylerinin femur T- ve Z-skoru üzerinde etkisi olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0.01$, $r = -0.302$, $p < 0.05$, $r = -0.261$). Kreatinin düzeyinin yükselmesi ile KMD değeri azalmaktaydı.
- Tedavi öncesi serumda ölçülen alkalen fosfataz (ALP) düzeyi ile lomber T-skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterildi ($p < 0.05$, $r = -0.284$). ALP düzeylerinin artmasıyla KMD değerinde azalma olmaktadır.
- Hastaların tedavi öncesi ölçülen serum albumin (alb) seviyesi ile femur T-skoru arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0.05$, $r = 0.241$). Alb düzeylerinin artmasıyla KMD değerinde artış görüldü.

- Tedavi öncesi serumda ölçülen BUN, Ca, P, CaXP, PTH ve OC düzeyleri ile KMD skorları arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Ayrıca, idrar parametreleri (Ca ve DPD) ile KMD ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Genel hasta grubundaki osteoporozun risk faktörleri, tedavi öncesi serum ve idrar parametreleri ile KMD değerlerinin korelasyonları Tablo 4.11’de özetlendi.

Tablo 4.11 : Osteoporozun risk faktörleri, serum ve idrar parametreleri ile KMD skorları arasındaki korelasyonlar (r)

| | T(L1-L4) | ZL1-L4) | T (L2-L4) | Z (L2-L4) | T (F.WAR) | Z (F.WAR) |
|--------------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Yaş | 0.300** | 0.358** | -0.510* | -0,090 | -0.406** | 0,121 |
| BMI | 0.385** | 0.412** | -0,492 | -0,232 | -0,034 | 0.286* |
| Tx. S | -0,041 | -0,007 | 0,235 | -0,050 | -0.341** | -0,180 |
| KBY.S | 0,074 | 0,119 | 0,382 | 0,286 | -0.300* | -0,027 |
| CS. mg.(gn) | 0,010 | -0,024 | -0,326 | -0,369 | 0,059 | 0,056 |
| CS. Küm | -0,060 | -0,041 | 0,147 | -0,093 | -0.353** | -0,218 |
| Tacr.ng.(gn) | -0,081 | -0,094 | -0,564 | -0,564 | 0,098 | -0,083 |
| Tacr. (Küm) | -0,155 | -0,157 | 0,000 | 0,143 | -0,096 | -0,151 |
| CSA. mg.(gn) | -0,230 | -0,261 | -0,546 | -0,603 | -0,060 | -0,164 |
| CSA. (Küm) | -0,070 | -0,055 | 0,174 | -0,071 | -0.243* | -0,056 |
| Ser. Ca | 0,208 | 0,200 | -0,073 | 0,187 | 0,165 | 0,194 |
| Ser. P | 0,041 | 0,057 | 0,079 | -0,132 | -0,050 | -0,025 |
| Ser.CaxP | 0,117 | 0,126 | 0,041 | -0,182 | 0,033 | 0,044 |
| Ser. ALP | -0.284* | -0,223 | -0,291 | -0,454 | -0,112 | -0,114 |
| Ser. Alb | -0,038 | -0,040 | 0,136 | 0,009 | 0.241* | 0,107 |
| Ser. BUN | -0,058 | -0,060 | 0,132 | -0,112 | -0,226 | -0,205 |
| Ser. Kre | -0,036 | -0,055 | 0,238 | -0,104 | -.302** | -0.261* |
| Ser. PTH | -0,071 | -0,043 | 0,126 | -0,246 | -0,183 | -0,114 |
| Ser. OC | -0,113 | -0,970 | 0,228 | -0,025 | 0,019 | -0,047 |
| İd. Ca | -0,081 | -0,071 | -0,496 | -0,324 | -0,210 | -0,073 |
| İd DPD | -0,153 | -0,129 | 0,062 | 0,146 | 0,009 | -0,015 |

* p<0.005, ** p<0.001 anlamlılık düzeyini göstermektedir.

Ser: serum İd: İdrar OC: Osteokalsin DPD: Deoksipridinolin
CS: Kortikosteroid Tacr: Takrolimus CSA: Siklosporin
küm: kümülatif doz gn: gün başına düşen doz g: gram mg: miligram ng: nanogram
Tx.S: Transplantasyondan sonra geçen süre (ay) KBY.S: Kronik Böbrek Yetmezliği süresi (ay)

4.5 Biyokimyasal ölçümler:

• Çalışmanın başında alendronat, kalsitonin ve kontrol gruplarında ölçülen serum, Ca, P, ve Alb düzeyleri normal sınırlardaydı. Serum BUN, kreatinin ve PTH düzeyleri normalden yüksekti (ortalama BUN değerleri alendronat, kalsitonin ve kontrol gruplarında sırasıyla 9.66±0.68 mg/dl, 3.13±0.73 mg/dl ve 30.16±6.92 mg/dl; ortalama kreatinin değerleri sırasıyla 1.47±0.53 mg/dl, 1.59±0.44 mg/dl ve 1.47±0.69 mg/dl; ortalama PTH düzeyleri sırasıyla 112.89± 65.20 pg/ml, 97.63± 59.52 pg/ml ve 184.23± 302.08 pg/ml idi). Kemik yapım belirteçlerinden serum ALP düzeyi alendronat grubunda normal sınırlarda (ortalama değer 230.24±109.26 U/L), kalsitonin ve kontrol gruplarında ise normalden yüksekti (sırasıyla ortalama 259.88±228.60 U/L ve 353.48±560.47 U/L). Yine kemik yapım belirteci olan serum OC düzeyi tüm gruplarda normalden yüksekti (alendronat, kalsitonin ve kontrol gruplarında sırasıyla ortalama 10.21±10.73 ng/ml, 10.20±9.00 ng/ml ve 15.97±21.41 ng/ml). Serum parametrelerinin gruplar arası dağılımı Tablo 4.12’de ve Tablo 4.13’te verildi.

Tablo 4.12 : Serum parametrelerinin gruplar arası dağılımı

| Tedavi Öncesi 1 | | | | | |
|------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Serum | Normal değerler | Alendronat | Kalsitonin | Kontrol | p |
| Ca mg/dl | 8.5-10.5 | 9.66±0.68 | 9.83±0.62 | 9.77±0.64 | 0,639 |
| P mg/dl | 2.5-4.5 | 3.13±0.73 | 3.28±0.68 | 3.42±0.91 | 0,407 |
| Ca x P | | 30.16±6.92 | 32.00±5.92 | 33.49±8.87 | 0,279 |
| ALP U/L | 15-250 | 230.24± 109.26 | 259.88± 228.60 | 353.48± 560.47 | 0,971 |
| Alb g/dl | 3.5-5.5 | 4.34±0.58 | 4.41±0.32 | 4.31±0.45 | 0,721 |
| BUN mg/dl | 6-21 | 25.60±9.25 | 27.04±11.90 | 23.91±7.18 | 0,539 |
| Cre. mg/dl | 0.5-1.3 | 1.47±0.53 | 1.59±0.44 | 1.47±0.69 | 0,974 |
| PTH pg/ml | 12-72 | 112.89± 65.20 | 97.63± 59.52 | 184.23± 302.08 | 0,471 |
| OC ng/ml | - | 10.21±10.73 | 10.20±9.00 | 15.97±21.41 | 0,947 |
| Tedavi Sonrası 2 | | | | | |
| Serum | Normal değerler | Alendronat | Kalistonin | Kontrol | p |
| Ca mg/dl | 8.5-10.5 | 9.32±0.51 | 9.47±0.69 | 9.49±0.86 | 0,644 |
| P mg/dl | 2.5-4.5 | 3.33±0.80 | 3.36±0.76 | 3.49±0.71 | 0,731 |
| Ca x P | | 30.97±7.48 | 31.68±7.04 | 32.84±5.83 | 0,623 |
| ALP U/L | 15-250 | 183.45± 79.02 | 241.12± 212.24 | 249.72± 211.15 | 0,758 |
| Alb g/dl | 3.5-5.5 | 4.21±0.54 | 4.16±0.45 | 4.25±0.45 | 0,811 |
| BUN mg/dl | 6-21 | 27.71±10.57 | 26.75±14.69 | 24.55±12.61 | 0,693 |
| Kre. mg/dl | 0.5-1.3 | 1.43±0.44 | 1.63±0.67 | 1.59±0.99 | 0,592 |
| PTH pg/ml | 12-72 | 167.93± 131.44 | 146.86± 124.49 | 218.79± 319.74 | 0,564 |
| OC ng/ml | - | 5.18±4.12 | 9.82±7.32 | 9.50±13.53 | 0,080 |

* p < 0,05

OC: Osteokalsin

DPD: Deoksipridinolin

Tablo 4.13: Serum osteokalsin ve idrar DPD değerlerinin gruplar arası dağılımı

| | | Tedavi Öncesi | | | |
|-----------|---|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| | | Normal değerler | Alendronat | Kalsitonin | Kontrol |
| Serum OC | E | 3 -13 ng/ml | 19.20 ± 18.20 | 18.85 ± 16.85 | 50.50 ± 49.50 |
| | K | 0.4 - 8.2 ng/ml | 10.40 ± 9 | 14.30 ± 13.30 | 28.95 ± 25.95 |
| İdrar DPD | E | 2.3 - 5.4 nmol/ml | 16.93 ± 15.11 | 14.28 ± 11.53 | 15.92 ± 12.48 |
| | K | 3 - 7.4 nmol/ml | 11 ± 6.70 | 17.26 ± 9.91 | 16.45 ± 9.15 |
| | | Tedavi Sonrası | | | |
| Serum OC | E | 3 -13 ng/ml | 4.5 ± 3.5 | 12.45 ± 10.55 | 33.10 ± 32.10 |
| | K | 0.4 - 8.2 ng/ml | 11.05 ± 9.25 | 12.53 ± 10.68 | 11.65 ± 10.65 |
| İdrar DPD | E | 2.3 - 5.4 nmol/ml | 9.93 ± 7.67 | 12.53 ± 10.07 | 12.09 ± 8.71 |
| | K | 3 - 7.4 nmol/ml | 8.98 ± 6.33 | 15.75 ± 13.26 | 11.34 ± 7.77 |

OC: Osteokalsin

DPD: Deokspiridinolin

- Çalışmanın başında alendronat, kalsitonin ve kontrol gruplarında bakılan kemik yıkım belirteçlerinden idrar-DPD düzeyleri tüm gruplarda normalden yüksekti (sırasıyla ortalama 11.81±7.76 nmol/ml, 10.68±6.69 nmol/ml ve 14.35±8.81 nmol/ml). İdrar-Ca düzeyleri ise sırasıyla 4.77±4.91 mg/dl, 5.00±3.78 mg/dl ve 3.08±2.76 mg/dl idi.

İdrar parametrelerinin gruplar arası dağılımı Tablo 4.13'te ve Tablo 4.14'te gösterildi.

Tablo 4.14 : İdrar parametrelerinin gruplar arası dağılımı

| Tedavi Öncesi | | | | |
|----------------|-------------|--------------|------------|-------|
| İdrar | Alendronat | Kalsitonin | Kontrol | p |
| Ca | 4.77± 4.91 | 5.00 ± 3.78 | 3.08± 2.76 | 0,068 |
| DPD nmol/ml | 11.81± 7.76 | 10.68 ± 6.69 | 14.35±8.81 | 0,389 |
| Tedavi Sonrası | | | | |
| İdrar | Alendronat | Kalistonin | Kontrol | p |
| Ca | 2.98± 2.31 | 4.13± 3.12 | 3.81± 3.39 | 0,353 |
| DPD nmol/ml | 7.18± 4.29 | 10.35± 6.35 | 8.18± 5.17 | 0,089 |

p < 0,05

DPD: Deokspiridinolin

- Alendronat, kalsitonin ve kontrol grupları arasında çalışma başında alınan serum parametrelerinde (Ca, P, CaxP, ALP, Alb, BUN, Kre, PTH ve OC) istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Bkz. Tablo 4.12 ve Tablo 4.13).
- Üç grup arasında çalışma başında alınan idrar parametrelerinde de (Ca, DPD) anlamlı fark yoktu (Bkz. Tablo 4.14).

Bu sonuçlar grupların istatistiksel olarak karşılaştırılabilir oldukları göstermektedir.

- Genel hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum parametreleri karşılaştırıldığında Ca düzeylerindeki ve Alb düzeylerindeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $p = 0.000$, $p = 0.014$). Tedavi sonrası serum Ca ve Alb düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü gözlemlendi.
- Genel hasta grubunda serum PTH düzeyinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümlerinde anlamlı fark saptandı ($p = 0.001$). Tedavi serum PTH düzeyinde yükselme ile sonuçlanmıştı.
- Genel hasta grubunda kemik yapım belirteçlerinden serum ALP'nin ve serum OC'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin anlamlı olarak farklı olduğu görüldü (sırasıyla $p = 0.005$, $p = 0.001$). Tedavi sonucunda ALP ve OC düzeylerinin düştüğü gözlemlendi.
- Tüm hasta grubunda tedaviden önce ve tedaviden sonra alınan serum P, CaXP, BUN ve Kre düzeylerinde anlamlı fark gösterilemedi.

Serum parametre değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi tablo 4.15'te gösterildi.

Tablo 4.15 : Serum parametre değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi

| Serum | p |
|-----------------|--------|
| Ca(2)-Ca(1) | 0,000* |
| P(2)-P(1) | 0,224 |
| CaxP(2)-CaxP(1) | 0,951 |
| ALP(2)-ALP(1) | 0,005* |
| Alb(2)-Alb(1) | 0,014* |
| BUN(2)-BUN(1) | 0,454 |
| Kre(2)-Kre(1) | 0,523 |
| PTH(2)-PTH(1) | 0,001* |
| OC(2)-OC(1) | 0,001* |

* $p < 0,05$
 (1): Tedavi öncesi
 (2): Tedavi sonrası

- Tüm hasta grubunda kemik yıkım belirteçleri olan idrar-Ca'un ve idrar-DPD'nin tedaviden önce ve tedaviden sonra ölçülen değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Tedaviden sonra bu parametrelerin düzeylerinde anlamlı düşme olduğu saptandı.

İdrar parametre değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi Tablo 4.16'da verildi.

Tablo 4.16 : İdrar parametre değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi

| İdrar | p |
|--------------------|--------|
| Ca(2)-Ca(1) | 0,037* |
| DPD P(2)- DPD P(1) | 0,000* |

* p< 0,05
(1): Tedavi öncesi
(2): Tedavi sonrası

Her bir grupta hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında;

- **Alendronat grubunda** hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Ca değerlerinde, ALP değerlerinde ve OC değerlerinde anlamlı fark olduğu saptandı (sırasıyla p = 0.019, p = 0.006, p = 0.005). Alendronat tedavisinin serumda Ca düzeylerinde ve kemik yapım belirteçleri olan ALP ve OC düzeylerinde düşmeye neden olduğu görüldü. Bu düşme sonucunda ALP değerleri normal sınırlar içinde kalmıştı, tedavi öncesi yüksek olan OC seviyelerinin de tedaviden sonra normal seviyelere indiği gözlemlendi.
- Alendronat grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum PTH değerlerinde de anlamlı fark gösterildi (p = 0.011). Tedavi sonrası PTH düzeylerinin daha da yükseldiği saptandı.
- Alendronat grubunda hastaların serum parametrelerinden P, CaXP, Alb, BUN ve Kre düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi.

Serum parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin gruplar arası dağılımı Tablo 4.17'de özetlendi.

Tablo 4.17 : Serum parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin gruplar arası dağılımı (p)

| Serum | Alendronat | Kalsitonin | Kontrol |
|-----------------|------------|------------|---------|
| Ca(2)-Ca(1) | 0,019* | 0,003* | 0,108 |
| P(2)-P(1) | 0,232 | 0,615 | 0,717 |
| CaxP(2)-CaxP(1) | 0,614 | 0,821 | 0,720 |
| ALP(2)-ALP(1) | 0,006* | 0,248 | 0,247 |
| Alb(2)-Alb(1) | 0,233 | 0,001* | 0,655 |
| BUN(2)-BUN(1) | 0,429 | 0,735 | 0,899 |
| Kre(2)-Kre(1) | 0,584 | 0,699 | 0,381 |
| PTH(2)-PTH(1) | 0,011* | 0,015* | 0,626 |
| OC(2)-OC(1) | 0,005* | 0,431 | 0,013* |

* p< 0,05

OC: Osteokalsin

(1): Tedavi öncesi

(2): Tedavi sonrası

- İdrar parametrelerine bakıldığında alendronat tedavisinin hastaların hem idrar-Ca düzeyleri hem de idrar-DPD düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu izlendi (sırasıyla p = 0.034, p = 0.010). Tedavi sonrasında kemik yıkım belirteçleri olan idrar-Ca ve idrar-DPD değerlerinde düşme saptandı. Ancak idrar-DPD düzeyleri tedaviden sonra da normalden yüksek kalmıştı.

İdrar parametre değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi Tablo 4.18'de gösterildi.

Tablo 4.18 : İdrar parametre değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi (p)

| İdrar | Alendronat | Kalsitonin | Kontrol |
|---------------|------------|------------|---------|
| Ca(2)-Ca(1) | 0,034* | 0,150 | 0,974 |
| DPD(2)-DPD(1) | 0,010* | 0,603 | 0,004* |

* p< 0,05

(1): Tedavi öncesi

(2): Tedavi sonrası

- **Kalsitonin grubunda** tedaviden önce ve tedaviden sonra serum parametrelerinden Ca değerlerinde ve Alb değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p = 0.003, p = 0.001). Kalsitonin tedavisinin serum Ca ve Alb düzeylerinde anlamlı düşmeye neden olduğu görüldü. Ancak tedavi sonrası değerler hala normal sınırlardaydı (Bkz. Tablo 4.17).

- Kalsitonin grubunda tedaviden önce ve tedaviden sonra serum PTH değerlerinde anlamlı fark gözlemlendi ($p = 0.015$). Tedaviden sonra PTH düzeyi anlamlı derecede yükselmiş saptandı (Bkz. Tablo 4.17).
- Kalsitonin tedavisinin serum P, CaXP, ALP, Alb, BUN, Kre ve OC düzeyleri üzerinde herhangi bir anlamlı etkisi gösterilemedi. ALP değerlerinin ortalaması normal sınırlara kadar düşüyse de (tedavi öncesi 259.88 ± 228.60 U/L'den tedavi sonrası 241.12 ± 212.24 U/L'ye) bu değişiklik anlamlı değildi. Benzer değişiklik OC için de gözlemlendi- tedavi öncesi normalden yüksek olan değerler tedavi sonrası normal seviyelere gerilemişti (Bkz. Tablo 4.12 ve Tablo 4.17).
- İdrar parametrelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeyleri arasındaki fark kalsitonin grubunda anlamsızdı (Bkz. Tablo 4.18).
- **Kontrol grubunda** serum parametrelerinden yalnız OC düzeyleri tedaviden önce ve tedaviden sonra anlamlı derecede farklıydı ($p = 0.013$). Ca ve vitamin D takviyesi kemik yapım belirteci olan serum OC düzeyinde düşmeye neden olmuştu ancak çalışmanın başında normalden yüksek olan değerler yine normalden yüksek kalmıştı (Bkz. Tablo 4.17).
- Kontrol grubunda serum parametrelerinden Ca, P, CaXP, ALP, Alb, BUN, Kre ve PTH düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası herhangi bir anlamlı fark gösterilemedi. Ortalama ALP düzeyleri tedaviden önce normalden yüksek iken (353.48 ± 560.47 U/L) tedaviden sonra normal sınırlara düşme gösterdiyse de (249.72 ± 211.15 U/L) bu fark anlamlı değildi (Bkz. Tablo 4.12 ve Tablo 4.17).
- İdrar parametrelerinden kontrol grubunda tedaviden önce ve sonra sadece DPD değerlerinde anlamlı fark görüldü ($p = 0.004$). Tedavi sonrası kemik yıkım belirteci olan idrar DPD'nin düzeyleri anlamlı derecede düşmüştü ancak hala normal değerlerin üstündeydiler (Bkz. Tablo 4.13, Tablo 4.14 ve Tablo 4.18).
- Kontrol grubunda idrar Ca düzeylerinde tedaviden önce ve tedaviden sonra anlamlı derecede fark gözlemlenmedi (Bkz. Tablo 4.18).

4.6 Kemik mineral yoğunluk ölçümleri:

- Alendronat, kalsitonin ve kontrol gruplarında tedaviden önce KMD değerlerinden ön arka lomber T-skorları sırasıyla -2.94 ± 0.77 , -2.03 ± 1.17 ve -1.17 ± 1.45 idi; Z-skorları ise -2.77 ± 0.80 , -1.82 ± 1.30 ve -0.95 ± 1.42 idi. Alendronat, kalsitonin ve kontrol grupları arasında çalışma başında alınan ön arka lomber T- ve Z- skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla $p = 0.000$, $p = 0.000$). Kontrol grubunda ön arka lomber skorlar anlamlı derecede daha yüksekti.

Bu ölçümlerde tüm lokalizasyonlarda alendronat grubunun KMD değerleri kalsitonin grubunun KMD değerlerine göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmasa da oransal olarak daha düşüktü.

KMD skorlarının gruplar arası dağılımı Tablo 4.19’de özetlendi.

Tablo 4.19 : KMD skorlarının gruplar arası dağılımı

| KMD | Tedavi Öncesi | | | |
|-----------|------------------|------------------|------------------|---------------|
| | Alendorant | Kalsitonin | Kontrol | p |
| T (L1-L4) | -2.94 ± 0.77 | -2.03 ± 1.17 | -1.17 ± 1.45 | 0,000* |
| Z (L1-L4) | -2.77 ± 0.80 | -1.82 ± 1.30 | -0.95 ± 1.42 | 0,000* |
| T (L2-L4) | -2.40 ± 1.01 | -2.36 ± 1.29 | -0.80 ± 1.57 | 0,056 |
| Z (L2-L4) | -1.49 ± 0.65 | -2.15 ± 1.23 | -0.60 ± 1.58 | 0,236 |
| T F.WAR | -1.61 ± 1.16 | -1.68 ± 1.06 | -1.10 ± 0.99 | 0,066 |
| Z F. WAR | -1.20 ± 1.00 | -1.14 ± 0.78 | -0.64 ± 0.93 | 0,100 |
| KMD | Tedavi Sonrası | | | |
| | Alendorant | Kalistonin | Kontrol | p |
| T (L1-L4) | -2.69 ± 0.90 | -2.01 ± 1.23 | -1.08 ± 1.74 | 0,000* |
| Z (L1-L4) | -2.54 ± 0.88 | -1.80 ± 1.37 | -0.85 ± 1.71 | 0,000* |
| T (L2-L4) | -2.98 ± 0.50 | -2.66 ± 1.06 | -1.05 ± 1.37 | 0,019* |
| Z (L2-L4) | -2.36 ± 0.55 | -2.15 ± 0.76 | -0.70 ± 1.48 | 0,035* |
| T F.WAR | -1.60 ± 1.07 | -1.87 ± 0.76 | -1.18 ± 1.10 | 0,063 |
| Z F. WAR | -0.91 ± 1.10 | -1.18 ± 0.79 | -0.57 ± 1.09 | 0,210 |

* $p < 0,05$

T: T-skoru (L1-L2): ön-arka lomber skor

Z: Z-skoru (L2-L4): lateral lomber skor

F.War: Femur Ward’s üçgeni skoru

- Kemik yoğunluğu gram/cm^2 cinsinden değerlendirildiğinde de çalışma başında alınan ölçümlerden PA-lomber ve lateral lomber değerlerde alendronat, kalsitonin ve kontrol grupları arasında anlamlı fark görüldü (sırasıyla $p = 0.000$, $p = 0.000$). Bu değerlendirmede de kontrol grubunda ölçümler daha yüksekti ve tüm lokalizasyonlar için alendronat grubunun ölçümleri kalsitonin grubuna göre daha düşüktü. Kemik yoğunluğunun gruplar arası dağılımı Tablo 4.20’de gösterildi.

Tablo 4.20 : Kemik mineral yoğunluğunun gruplar arası dağılımı (g/cm²)

| Tedavi Öncesi 1 | | | | |
|------------------|------------|------------|-----------|--------|
| | Alendronat | Kalsitonin | Kontrol | p |
| L1-L4 | 0.76±0.93 | 0.85±0.13 | 0.95±0.15 | 0,000* |
| L2-L4 | 0.58±0.11 | 0.63±0.12 | 0.74±0.13 | 0,000* |
| F. WAR | 0.55±0.15 | 0.53±0.11 | 0.61±0.13 | 0,096 |
| Tedavi Sonrası 2 | | | | |
| | Alendronat | Kalsitonin | Kontrol | p |
| L1-L4 | 0.79±0.10 | 0.86±0.14 | 0.96±0.18 | 0,000* |
| L2-L4 | 0.64±0.14 | 0.65±0.11 | 0.73±0.15 | 0,030* |
| F. WAR | 0.56±0.15 | 0.52±0.10 | 0.61±0.14 | 0,063 |

* p < 0,05

L1-L2: ön-arka lomber değer L2-L4: lateral lomber değer
F.War: Femur Ward's üçgeni değeri

• Genel hasta grubunda tedaviden önce ve tedaviden sonra alınan KMD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark sadece PA-lomber T- ve Z- skorlarında saptandı (sırasıyla p = 0.010, p = 0.027). Tedaviden sonra bu değerlerde anlamlı artış gösterildi.

KMD ölçümlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi Tablo 4.21'de özetlendi.

Tablo 4.21: KMD ölçümlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi

| KMD | p |
|---------------|--------|
| T2-T1 (L1-L4) | 0,010* |
| Z2-Z1 (L1-L4) | 0,027* |
| T2-T1 (L2-L4) | 0,820 |
| Z2-Z1 (L2-L4) | 0,683 |
| T2-T1 F.WAR | 0,522 |
| Z2-Z1 F. WAR | 0,671 |

* p < 0,05

T1: Tedavi öncesi T-skoru T2: Tedavi sonrası T-skoru (L1-L2): ön-arka lomber skor
Z1: Tedavi öncesi Z-skoru Z2: Tedavi sonrası Z-skoru (L2-L4): lateral lomber skor
F.War: Femur Ward's üçgeni skoru

• Tüm hasta grubunda hastalar çeyrek değerlere göre kategorize edildiklerinde tedaviden sonra 50. persentildeki hastaların PA- lomber T- ve Z- skorlarının ve femur Z-skorumun sırasıyla -2.2'den -2.09'a, -2.01'den -1.97'ye ve -1.05'ten -0.95'e yükseldikleri oysa lateral-lomber T- ve Z- skorlarının ve femur T-skorumun sırasıyla -1.38'den -2.22'ye, -1.30'dan -1.85'e ve -1.58'den -1.75'e düştükleri görüldü.

Tüm gruplarda KMD değerlerinin 25., 50. ve 75. percentile göre dağılımı Tablo 4.22’de verildi.

Tablo 4.22 : Tüm gruplarda KMD değerlerinin 25., 50. ve 75. percentile göre dağılımı

| | Tedaviden önce | | Yüzdeler | | |
|-----------|-----------------|--------|----------|-------|-------|
| | mean±SD | median | 25% | 50% | 75% |
| T (L1-L4) | -2,05±1,35 | -2,2 | -2,82 | -2,2 | -1,17 |
| Z (L1-L4) | -1,86±1,40 | -2,01 | -2,7 | -2,01 | -1,99 |
| T (L2-L4) | -1,49±1,56 | -1,38 | -2,29 | -1,38 | -0,68 |
| Z (L2-L4) | -1,19±1,45 | -1,3 | -1,97 | -1,3 | -0,46 |
| T F.WAR | -1,46±1,09 | -1,58 | -2,24 | -1,58 | -0,86 |
| Z F. WAR | -1,02±0,93 | -1,05 | -1,62 | -1,05 | -0,44 |
| | Tedaviden sonra | | Yüzdeler | | |
| | mean±SD | median | 25% | 50% | 75% |
| T (L1-L4) | -1,93±1,47 | -2,09 | -2,82 | -2,09 | -0,98 |
| Z (L1-L4) | -1,73±1,51 | -1,97 | -2,75 | -1,97 | -0,86 |
| T (L2-L4) | -2,05±1,39 | -2,22 | -3,29 | -2,22 | -0,87 |
| Z (L2-L4) | -1,62±1,29 | -1,85 | -2,48 | -1,85 | -0,87 |
| T F.WAR | -1,55±1,02 | -1,75 | -2,30 | -1,75 | -0,99 |
| Z F. WAR | -1,91±1,01 | -1,95 | -1,64 | -0,95 | -0,32 |

T: T-skoru

(L1-L2): ön-arka lomber skor

Z: Z-skoru

(L2-L4): lateral lomber skor

F.War: Femur Ward’s üçgeni skoru

Her bir grupta hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KMD değerleri karşılaştırıldığında;

- **Alendronat grubunda** tedaviden önce ve tedaviden sonra kemik mineral ölçümlerinden lomber T- ve Z- skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla p=0.001, p=0.003). Alendronat tedavisi lomber T- ve Z- skorlarında anlamlı düzeyde artış ile sonuçlanmıştı ve tedaviden önce -2.94±0.77 olan T-skoru tedaviden sonra -2.69±0.90’a, Z-skoru ise -2.77±0.80’dan -2.54±0.88’e yükselmişti.

Gruplarda KMD değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi Tablo 4.23’te verildi.

Tablo 4.23 : Gruplarda KMD değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi

| KMD | Alendronat | Kalsitonin | Kontrol |
|---------------|------------|------------|---------|
| T2-T1 (L1-L4) | 0,001* | 0,980 | 0,484 |
| Z2-Z1 (L1-L4) | 0,003* | 0,980 | 0,659 |
| T2-T1 (L2-L4) | 0,109 | 0,465 | 0,674 |
| Z2-Z1 (L2-L4) | 0,109 | 0,465 | 0,735 |
| T2-T1 F.WAR | 0,322 | 0,382 | 0,301 |
| Z2-Z1 F. WAR | 0,181 | 0,667 | 0,837 |

* p< 0,05

T1: Tedavi öncesi T-skoru T2: Tedavi sonrası T-skoru (L1-L2): ön-arka lomber skor
Z1: Tedavi öncesi Z-skoru Z2: Tedavi sonrası Z-skoru (L2-L4): lateral lomber skor
F.War: Femur Ward's üçgeni skoru

- Kemik yoğunluğunun gram/cm² olarak değerlendirilmesinde alendronat grubunda PA-lomber ve lateral lomber değerlerinde tedaviden önce ve tedaviden sonra yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.001; p=0.014). Alendronat tedavisi ile lomber KMD ölçümlerinde bu değerlendirmede de anlamlı iyileşme meydana geldiği gösterildi; tedaviden önce 0.76±0.93 olan ortalama PA- lomber değer tedavi sonrası 0.79±0.10'a yükselmişti ki bu % 3.95'lik artışı ifade eder. Tedaviden önce 0.58±0.11 olan ortalama lateral- lomber ölçüm ise tedaviden sonra 0.64±0.14'e yükselmişti ve bu da % 10.34'lük artışa denk gelir (Bkz. Tablo 4.20).

Gruplarda kemik mineral yoğunluğunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi ise Tablo 4.24'te verildi ve şekil 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.24 : Gruplarda kemik mineral yoğunluğunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi (g/cm²) (p)

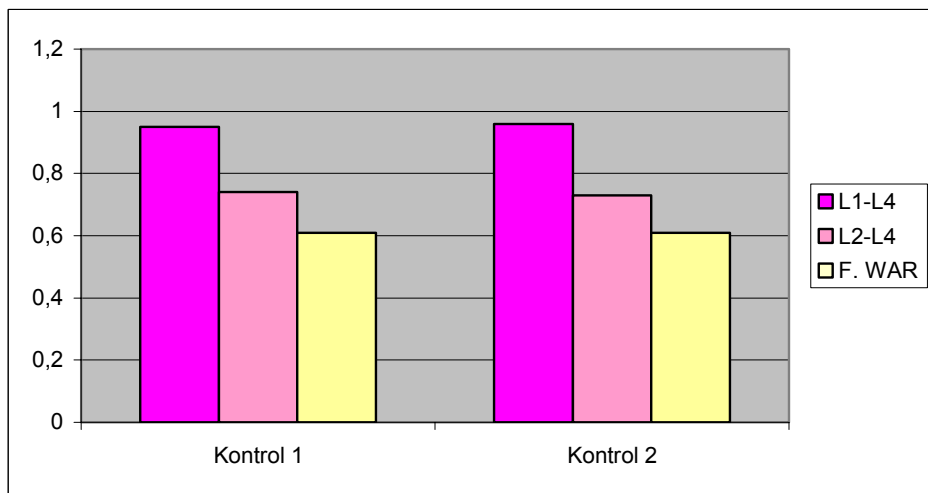
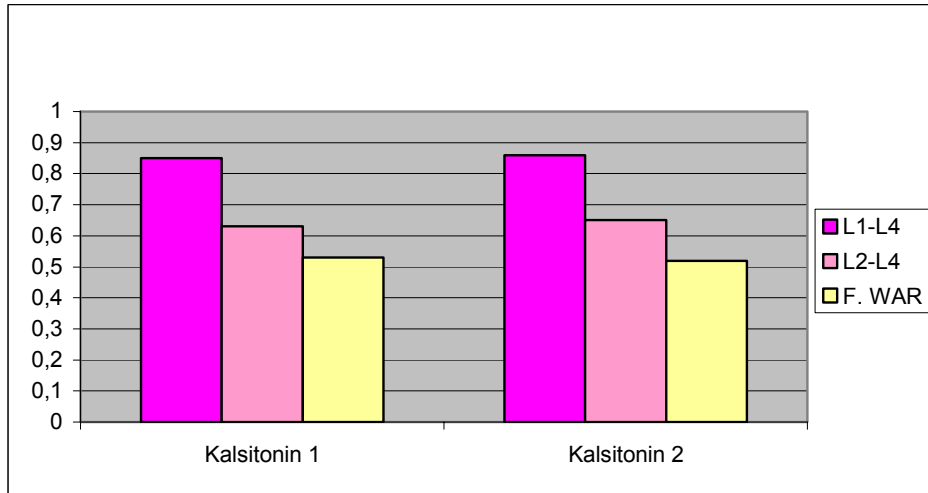
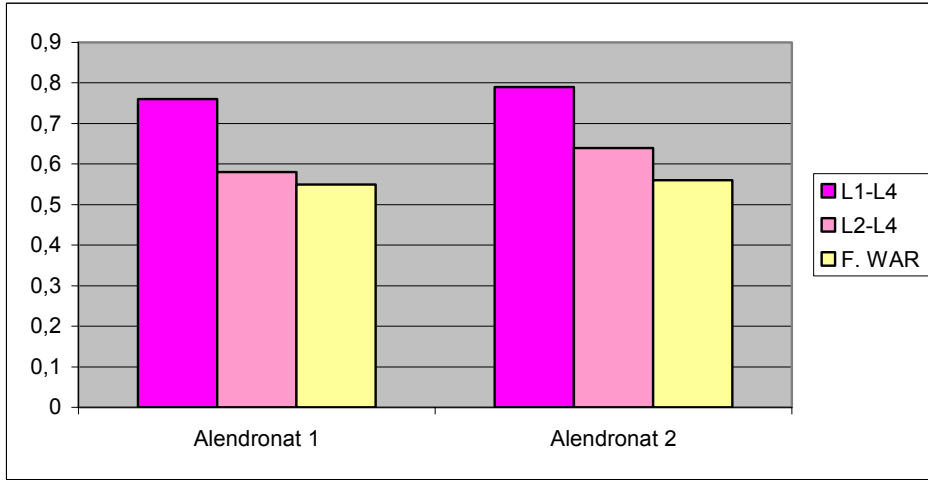
| | Alendronat | Kalsitonin | Kontrol |
|--------|------------|------------|---------|
| L1-L4 | 0,001* | 0,648 | 0,833 |
| L2-L4 | 0,014* | 0,048* | 0,906 |
| F. WAR | 0,645 | 0,470 | 0,917 |

*: p< 0,05

L1-L2: ön-arka lomber skor
L2-L4: lateral lomber skor

F.War: Femur Ward's üçgeni skoru

Şekil 4.1: Gruplarda kemik mineral yoğunluğunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi (g/cm²)



(1) : Tedavi öncesi

(2): Tedavi sonrası

- Alendronat grubunda femur Ward's üçgeninin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinde anlamlı fark görülmedi. Alendronat tedavisinin femur KMD değerleri üzerinde anlamlı etkisi gösterilemedi (Bkz.Tablo 4.20, Tablo 4.24 ve şekil 4.1).
- Hastalar çeyrek değerlere göre kategorize edildiklerinde alendronat grubunda 75. percentilde olan hastaların PA-lomber T-skoru tedavi öncesi (-2.43) iken tedavi sonrası (-2.30)'a, PA- lomber Z-skoru tedavi öncesi (-2.24)'ten tedavi sonrası (-2.19)'a, femur Ward's üçgeni T-skoru tedavi öncesi (-1.14)'ten tedavi sonrası (-1.05)'e, femur Ward's üçgeni Z-skoru ise tedavi öncesi (-0.61)'den tedavi sonrası (-0.31)'e yükseldiği görüldü. Bu ölçümler 25. percentil hastalarında ise PA-lomber T-skoru için tedavi öncesi (-3.55)'ten tedavi sonrası (-3.15)'e, PA- lomber Z-skoru için tedavi öncesi (-3.44)'ten tedavi sonrası (-2.93)'e, femur Ward's üçgeni Z-skoru için tedavi öncesi (-1.97)'den tedavi sonrası (-1.79)'a yükselmişti.

Alendronat grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası KMD değerlerinin 25., 50. ve 75. percentile göre dağılımı Tablo 4.25'te verildi.

Tablo 4.25 : Alendronat grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası KMD değerlerinin 25., 50. ve 75. percentile göre dağılımı

| | Tedaviden önce | | | Tedaviden sonra | | |
|-----------|----------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|
| | 25% | 50% | 75% | 25% | 50% | 75% |
| T (L1-L4) | -3,55 | -2,83 | -2,43 | -3,15 | -2,79 | -2,30 |
| Z (L1-L4) | -3,44 | -2,70 | -2,24 | -2,93 | -2,72 | -2,19 |
| T (L2-L4) | -3,45 | -2,33 | | -3,45 | -3,10 | -2,46 |
| Z (L2-L4) | -2,08 | -1,59 | | -2,81 | -2,44 | -1,87 |
| T F.WAR | -2,34 | -1,85 | -1,14 | -2,36 | -1,82 | -1,05 |
| Z F.WAR | -1,97 | -1,30 | -0,61 | -1,79 | -1,15 | -0,31 |

T: T-skoru

(L1-L2): ön-arka lomber skor

Z: Z-skoru

(L2-L4): lateral lomber skor

F.War: Femur Ward's üçgeni skoru

- **Kalsitonin grubunda** kemik mineral ölçümleri değerlendirildiğinde hiçbir lokalizasyonda T- ve Z- skorlarında tedavi giriş ve çıkış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Kalsitonin tedavisinin KMD'nin T- ve Z- değerlerinin iyileşmesi üzerine katkısı gösterilemedi (Bkz. Tablo 4.23).

- Kemik yoğunluğunun gram/cm² olarak değerlendirilince kalsitonin grubunda tedaviden önce ve sonra alınan lateral lomber ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0.048). Kalsitonin tedavisinin lateral lomber lokalizesyonda gram/cm² cinsinden ölçülen kemik mineral yoğunluğunu yükselttiği gösterildi. Başlangıç değeri 0.63±0.12 iken 0.65±0.11'e yükselmişti ve bu da % 3.17 oranında bir artışı ifade eder (Bkz. Tablo 4.20, Tablo 4.24 ve şekil 4.1).
- Kalsitonin grubunda femur Ward's üçgeninin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinde anlamlı fark saptanamadı. Femur KMD değerleri üzerinde kalsitoninin anlamlı etkisi gösterilemedi (Bkz. Tablo 4.23, Tablo 4.24 ve şekil 4.1).
- **Kontrol grubunda** KMD ölçümlerinde hiç bir lokalizasyonda ve hiçbir skorlama şeklinde tedavi giriş ve çıkış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülemedi. Kalsiyum ve vitamin D takviyesi ile KMD değerlerinde anlamlı iyileşme elde edilemedi (Bkz. Tablo 4.23, Tablo 4.24 ve şekil 4.1).

4.7 Sosyal yapı bulguları:

Tedavi bitiminde 76 hastadan 67'siyle ilaçlarına ulaşma konusunda sözlü mülakat yapıldı. Ulaşılamayan 9 hastanın (Emekli Sandığından 6 kişi ve BAĞ-KUR'dan 3 kişi) verilerinin bir kısmı hastane kayıtları incelenerek elde edildi. 4 kurumdan birer kişiyle mülakat banda kaydedildi. (Emekli Sandığından 1, BAĞ-KUR'dan 1, SSK'dan 1 ve Yeşil Karttan 1 hasta ile kayıt yapıldı; özel kurumu olan tek hasta Ankara dışında olduğu için kayıt yapılamadı).

- Çalışmaya alınan 76 hastadan 30'unun kurumu Emekli Sandığı, 23'ünün BAĞ-KUR, 13'ünün Yeşil Kart, 9'unun SSK, 1'inin de özel kurumdu.

Hastaların kurumlarının dağılımı Tablo 4.26'da verildi.

Tablo 4.26: Hastaların Sağlık Kuruluşlarına dağılımı

| Sağlık Kuruluşu | Hasta sayısı |
|--------------------------|--------------|
| Emekli Sandığı | 30 |
| BAĞ-KUR | 23 |
| Sosyal Sigortalar Kurumu | 9 |
| Yeşil Kart | 13 |
| Özel Kurum | 1 |
| Toplam | 76 |

- Tüm gruplar değerlendirildiğinde ilaçlarını alma sürecinde en sık sorunla karşılaşan SSK'lı hastalar ve özel kurumlu hastalar olduğu, onları da sırasıyla Yeşil Kartlı hastaların ve BAĞ- KUR'lu hastaların takip ettiği görülmektedir. Bu süreçte en az sorunlu olanlar ise Emekli Sandığına bağlı hastalardı. Hastaların karşılaştığı sorunlar ve kurumlar arası dağılımı Tablo 4.27'de özetlendi.

Tablo 4.27: Farklı Sağlık Kuruluşlarına ait hastalarda ilaçlara ulaşım sürecinde ortaya çıkan sorunların dağılımı (hasta sayısı, %)

| No | Sorun | Sorunun nedeni | BAĞ-KUR | Emekli Sandığı | Yeşil Kart | SSK | Özel Kurum | Genel hasta grubu |
|---------------|------------------------------|--|--------------|----------------|-------------|-------------|------------|-------------------|
| 1 | İlacın alımını zorlaştırma | anlaşılmalı eczane | 20 %86.96 | | 13 %100 | 9 %100 | | 42 %55.26 |
| 2 | | Her reçetede 1 kutu verme | | 2 %6.66 | 1 %7.69 | | | 3 %3.95 |
| 3 | | Her doktora yazdıramama | 1 %4.35 | | | | | 1 %1.32 |
| 4 | | Her yıl rapor yenileme | | | | | 1 %100 | 1 %1.32 |
| 5 | “Muadil” ilaç verme | | 1 %4.35 | 3 %10.00 | | 5 %55.56 | | 9 %11.84 |
| 6 | İlaç vermeme | BÜTF raporu geçersiz | | | | 2 %22.22 | | 2 %2.63 |
| 7 | | İthal olduğu için | | | 1 %7.69 | | | 1 %1.32 |
| 8 | | Rapor vermeme | | | | 1 %11.11 | | 1 %1.32 |
| 9 | | İmmüsupr. ilaç raporuna eklenmemiş | | | | | 1 %100 | 1 %1.32 |
| 10 | | Yaşlılık maaşı aldığı için ilacı yazdıramama | | | 1 %3.33 | | | 1 %1.32 |
| 11 | Ücretli verme | | 3 %13.04 | 4 %13.33 | | | | 7 %9.21 |
| 12* | İlacı gecikmeyle verme | Kaymakmılık | | | 5 %38.46 | | | 5 %6.58 |
| 13** | | Eczane | | | 1 %7.69 | | | 1 %1.32 |
| 14 | Yetersiz miktarda ilaç verme | Pahalı olduğu için | | | 1 %7.69 | 1 %11.11 | | 2 %2.63 |
| 15*** | | İlacın dozunu azaltma | | 1 %3.33 | | | | 1 %1.32 |
| Toplam | | | 25 | 11 | 22 | 18 | 2 | 78 |

* Gecikme 2005 yılından önce kaymakamlıktan kaynaklanıp 1 ila 2 ay arasında olurken, şimdi eczaneden kaynaklanıyor ve 1,2 bazen 3 hafta olmaktadır.

** Kaymakamlıktan raporda belirtilen ilaçları bir ay verme bir ay vermeme durumu olmuştur. Bu sorun Yeşil Kartlı hastaların işlemlerinin eczaneye devredilmesinden sonra (2005 itibariyle) ortadan kalkmıştır.

*** Bu sorun Şubat 2005'ten bu yana mevcuttur (Emekli Sandığında Eşdeğer İlaç Uygulamasına geçildikten sonra bu uygulama başlamıştır)

- Tüm hasta grubunda en sık ortaya çıkan sorunlar sırasıyla ilaçların her eczaneden alınamaması (% 55.26), ‘‘muadil’’ ilaç verilmesi (% 11.84) ve ücretin belli yüzdesinin hasta tarafından karşılanması (% 9.21) olmuştur. Bu sorunların ilki SSK’lı ve Yeşil Kartlı hastaların tümü, BAĞ-KUR’lu hastaların bir kısmı tarafından bildirilmiştir. İkinci sorun en sık SSK’lı, daha sonra da sırasıyla Emekli Sandığına bağlı ve BAĞ-KUR’lu hastalarda görülmüştür. Üçüncü sorun ise sıklık sırasına göre Emekli Sandığına bağlı ve BAĞ-KUR’lu hastalarda saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.27).
- SSK’lı hastaların en sık karşılaştığı 3 sorun sırasıyla ilaçlarını her eczaneden alamamak (% 100), ‘‘muadil’’ ilaç verilmesi (% 55.56) ve hastanenin çıkarttığı raporun kurum tarafından kabul edilmeyişidir (% 22.22) (Bkz. Tablo 4.27).
- Yeşil Kartlı hastaların en sık sorunları sırasıyla ilaçlarını sadece anlaşmalı eczanelerden alabilmeleri (% 100) ve ilaç temininde gecikme (% 38.46) olmuştur. Hastalar eşit sıklıkta (% 7.69) ilacın hiç verilmemesi, 1 ay verilip 1 ay verilmemesi, yetersiz miktarda verilmesi ve reçete başına ancak bir kutu ilaç verilmesi durumları ile de karşı karşıya kalmışlardır (Bkz. Tablo 4.27).
- BAĞ-KUR’lu hastaların temel sorunları sıklık sırasına göre sadece anlaşmalı eczanelerden ilaç temin edebilmeleri (% 86.96) ve ücretin bir kısmını kendilerinin karşılamak durumunda kalması (% 13.04) olmuştur. Aynı zamanda eşit sıklıkta (%4.35) ‘‘muadil’’ ilaç verilmesi ve raporlu ilaçlarını her doktora yazdıramama sorunları ile de karşılaşmışlardır (Bkz. Tablo 4.27).
- Emekli Sandığına bağlı hasta grubunda en sık ortaya çıkan sorunlar sırasıyla ücretin bir kısmını kendileri tarafından karşılanması (% 13.33), ‘‘muadil’’ ilaç verilmesi (% 10.00) ve reçete başına tek kutu ilaç verilmesi (% 6.66) olmuştur (Bkz. Tablo 4.27). Ayrıca son 3 ayda bu hastaların önüne çıkan önemli bir sorun ilaçlarının raporda belirtilen dozdan daha düşük dozlarda verilmesidir.

5. TARTIŞMA

Son üç dekat içinde organ transplantasyonunun son dönem renal, hepatik, kardiyak ve pulmoner hastalık için etkili tedavi olduğu ortaya çıkmıştır. Sadece ABD’de 1985-1995 yılları arasında 131 850 hastaya organ transplantasyonu gerçekleştirilmiştir (381, 382). Bunların büyük çoğunluğunu böbrek nakli oluşturmuştur. Diğerleri sırasıyla karaciğer, kalp, pankreas, akciğer ve kalp-akciğerdir. Bir yıl üzerinde yaşam süresi kalp-akciğer alıcılarında % 62.7, böbrek alıcılarında ise % 97.3’tür. Organ transplantasyonundan beş yıl sonra da survive oldukça iyidir; kalp-akciğer alıcılarında % 41.7, böbrek alıcılarında % 90.3’tür. Daha da önemlisi, bir çok hasta transplantasyondan on yıl sonra da yaşamına devam etmektedir (342, 343). Transplantasyon geçiren hastaların yaşam süresinde son yıllarda daha da belirgin bir artış mevcuttur. Ancak bu başarı ve transplantasyon uygulanan hastaların sayısındaki artış aynı zamanda iskelet sistemini de kapsayan geç komplikasyonların oranını arttırmaktadır (18). Solid organ ve kemik iliği transplantasyonundaki başarı immünsupresif tedavideki gelişmelerle bağlantılıdır. Oysa yüksek doz glukokortikoid, siklosporin A ve takrolimus kullanımının iskelet üzerine zararlı etkileri ve kemik hasarı gibi medikal komplikasyonları vardır. Kalp ve karaciğer transplantasyonunda olduğu gibi son dönem böbrek yetmezliğinde tercih edilen tedavi olan renal transplantasyon da (178) kas-iskelet sisteminin bazı fonksiyonel ve yapısal anormallikleri ile birliktedir. Babarykin D ve arkadaşları kalsiyum metabolizma bozuklukları ve immünsupresyona bağlı kemik hastalığının renal transplantasyondan sonra en sık ortaya çıkan komplikasyonlar olduğunu öne sürmüşlerdir (393). Kemik hastalığının majör nedenlerinden olan ve hastaların çoğunda gelişen semptomatik osteoporoz (182) kemik ağrısı ve fraktür oluşumuna yol açarak yaşam kalitesini azaltmaktadır (278). Genellikle hızlı kemik kaybı ilk posttransplant yılda görülür. Fakat survive artıp yaşa bağlı kemik kaybı da erken posttransplant dönemde görülenin üzerine eklenince fraktür oranında sekonder bir artış muhtemeldir. Sonuç olarak renal transplant alıcıların % 90 ile % 100’ü oranında osteodistrofi veya osteopeninin histolojik kanıtları mevcuttur (176, 382, 384, 385). Böylece transplantasyon sonrası geç dönemde hastalar sık olarak ağırlı ve düşkün bir hastalıkla başbaşa kalırlar.

Son 15 yılda siklosporin ve diğer immünespresif ajanların kemirgenlerin iskeleti üzerine etkilerinin araştırılması sonucu (218) organ transplant alıcılarında görülen osteoporozun anlaşılmasında önemli gelişmeler olmuştur.

Posttransplant kemik hastalığının patogenezi multifaktoriyeldir. Pretransplant osteodistrofinin posttransplant dönemde kemik remodelingte değişikliklerin devam etmesi ve gelişmesinde önemli rol oynadığı şüphesizdir. Bunların arasında sekonder hiperparatiroidizm, vitamin D metabolizma bozuklukları, PTH'ya direnç, immobilizasyon, hipogonadizm, amiloidoz, alüminyum toksisitesi, uzun süreli loop diüretik kullanımı sayılabilir. Ayrıca, KBY'nin ana nedenlerinden olan diyabetik nefropati ve diyabetin kendisi de osteoporozu neden olmaktadır (349). Sonuçta, transplant hastalarının çoğunda önceden var olan kemik hastalığının farklı şekilleri mevcuttur. Başarılı renal transplantasyonun kemik metabolizması üzerine faydalı etkileri (kalsitriol sentezinin restorasyonu, PTH seviyelerinin düşmesi, fosfor ve alüminyum klirensinin düzelmesi) sonucunda bu faktörlerin bazıları ortadan kalkar (349, 288). Ancak aynı zamanda önceden var olan üremi nedeniyle kemik ve mineral metabolizmasında düzelmemiş anormallikler (rezidüel hiperparatiroidizm, düşük döngülü veya yüksek döngülü osteodistrofi) yanı sıra erken posttransplant dönemde immobilizasyon, daha sonra da kullanılan immünespresif tedavi gibi kemik kitlesi üzerinde negatif etkileri olan yeni faktörler ortaya çıkar (288). Böylece suprese edilemeyen nodüler paratiroid hiperplazisi olan hastalarda devamlı yüksek olan PTH seviyeleri normal böbrek fonksiyonlarının sağlanmasından sonra yüksek kemik döngüsünün kalıcılığında primer rol oynayabilir. Ancak pek çok çalışmada histopatolojik bulguların heterojen olduğu ve yüksek kemik döngüsünden düşük kemik döngüsüne kadar değişebildiğini ve posttransplant serum PTH seviyeleri ile açık ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (270, 271, 277, 279) ki bunlar transplantasyondan sonra devreye giren başka faktörlerin bu hastalarda gözlenen kemik değişikliklerinde santral rol oynadığını göstermektedir. Transplantasyondan sonra glukokortikoidlerce oluşan azalmış kemik yapımı ve siklosporinin ve bazı hastalarda persistan hiperparatiroidizmin neden olduğu artmış yıkımın kombinasyonu iskelet üzerinde ciddi etkilere neden olmaktadır (324).

Sonuç olarak, başarılı renal transplantasyondan sonra böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi renal osteodistrofi ile sonuçlanan durumların çoğunu düzeltse de, renal transplant alıcılarında kemik ve mineral metabolizmasının bozuklukları majör klinik sorun olmaya devam etmektedir.

Son verilere göre posttransplant kemik hastalığı Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1 : Posttransplant kemik hastalığı (190)

| | İnsidans |
|--|---|
| Persistan sekonder hiperparatiroidizm | > % 50 |
| Posttransplant osteoporoz | % 44 (% 28-88) |
| Simetrik kemik ağrısı sendromu | % 11 |
| Spontan femur başı nekrozu/ lokalize osteonekroz β 2 M amiloidoz | % 3 |
| Mineral metabolizma bozuklukları | |
| • hiperkalsemi | ~% 50 (\leq 3 ay) ~% 15 (\leq 2 yıl) |
| • hipofosfatemi | ~% 90 (\leq 4 ay) ~% 40 (\leq 1 yıl) |
| • hipomagnezemi | ~% 4 |

Son zamanlarda Kokado ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada 158 renal transplant alıcısı ile 293 KBY'li hasta karşılaştırılmıştır (10). Renal greft alıcılarında lomber kemik kitlesinin daha düşük olduğu, transplantasyondan sonraki 1 yıl içinde daha da azaldığı gösterilmiştir.

Literatürde renal transplantasyondan sonraki erken dönemde kemik kitlesinde greft alıcıların % 60'a varan oranlarda osteoporoz tanımını karşılayacak şekilde önemli azalma olduğu (24) ve daha sonraki dönemde de KMD'de azalmanın yılda % 1-2 olarak devam ettiği bildirilmektedir (18, 158, 178, 284, 285). Parker CR ve arkadaşları ise renal transplantasyondan sonra alıcıların % 57'de osteopeni olduğunu ve en fazla kemik kaybının kortikal midradial bölgede görüldüğünü tespit etmişlerdir (386). Başka bir çalışmada renal greft alıcıların % 37'de osteoporoz saptanmıştır (387). Patel S ve arkadaşları ise 165 renal greft alıcısının % 44'de osteoporoz, % 50'de de osteopeni gözlemlemişlerdir (9). Cayco AV ve arkadaşları 1 yıllık renal greft alıcıların % 44'de lomber veya femoral osteopeni, % 44'de de osteoporoz saptamışlardır (8). Ancak her ne kadar posttransplant ilk yılda ortaya çıkan kemik kaybı iyi belgelenmiş olsa da daha geç dönemlerde görülen kemik kaybı hakkında literatürdeki veriler çelişkilidir (8). Cruz DN ve arkadaşları transplantasyondan sonra geçen süreleri 1 yıldan fazla olan geç dönem renal greft alıcılarının % 88'de osteoporoz veya osteopeni olduğunu göstermişlerdir (11). Haikova B ve arkadaşları renal tedaviden 22 ay sonra hastaların % 65'de osteoporozun X-

ray bulgularını tespit etmişlerdir (388). Flury W ve arkadaşlarının renal transplantasyondan sonra 3 yıl süreyle takip ettikleri greft alıcılardan kadınların % 66.67'de, erkeklerin ise % 20'de KMD değerlerinin osteopeni ile uyumlu olduğu saptanmıştır (161). Giza D ve arkadaşları da posttransplant süresi 3 yıl olan 73 renal transplant alıcısını incelemişler ve % 32.9'da osteopeni, % 26'da da osteoporoz tespit etmişlerdir (7). Spiechowicz U ve arkadaşlarının bir çalışmasında renal transplantasyondan 4 yıl sonra hastaların % 50'de osteopeni, % 20'de ise osteoporoz saptanmıştır (411). Giannini ve arkadaşları renal transplantasyondan sonra geçen süreleri 55.6±4.6 ay olan 124 geç dönem greft alıcısını incelemişler ve % 37- % 56'da osteoporoz olduğunu göstermişlerdir (6). Bir çalışmada transplantasyondan 8 yıl sonra renal greft alıcıların % 56'da yılda % 1'den fazla oranı ile hızlanmış vertebral kemik kaybı gözlenmiştir (284). Durieux S ve arkadaşları da renal transplantasyondan sonra geçen süreleri ortalama 8,5 yıl olan 59 greft alıcısının % 53'de osteoporoz saptamışlardır (1). Montalban C ve arkadaşları son zamanlarda yaptıkları bir araştırmada tedaviden sonra geçen süreleri 10 yıldan fazla olan 29 renal greft alıcısını incelemişler ve glomerüler filtrasyon hızı 70 ml/dk'dan fazla olanlarda lomber ve femur boynunda osteoporoz oranlarının sırasıyla % 23 ve % 33, glomerüler filtrasyon hızı daha düşük olanlarda ise sırasıyla % 25 ve % 53 olduğunu görmüşlerdir (389). W. H. Grotz ve arkadaşları renal transplantasyondan 0-20. yıllar arasında farklı zamanlarda olan 115 hastanın 56'sında (% 48.70'de) lomber vertebrada osteoporoz tespit etmişlerdir (285). Kusec V ve arkadaşları da renal transplantasyondan sonra geçen süreleri 8 gün ile 228 ay arasında değişen hastaların % 57'de lomber ve femoral bölgede, % 72'de ise radial bölgede osteopeni saptamışlardır (390). Boot AM ve arkadaşları ise çocukluğunda renal transplantasyon uygulanan 20 erişkin hastanın kemik kitlesini incelemişler ve % 70'de trabeküler, % 75'de ise kortikal kemik kaybı olduğunu saptamışlardır (391). El-Husseini AA ve arkadaşları da 83 geç dönem pediatrik renal transplant alıcısının 2/3'de osteopeni/ osteoporoz tespit etmişlerdir (392).

Babarykin D ve arkadaşları ise bir araştırmalarında ise renal transplantasyondan sonra erken dönemde (1 yıla kadar), orta dönemde (1-5 yıl arası) ve geç dönemde (5 yıl ve sonrası) bulunan toplam 52 greft alıcıyı incelemişler ve erken posttransplant dönemde olanların % 50'de osteopeni, % 8.3'de osteoporoz, orta dönemde olanların % 32'de osteopeni, % 4'de osteoporoz, geç dönemde bulunanların da % 46.7'de osteopeni, % 26.7'de osteoporoz saptamışlardır (383). Son zamanlarda Trabulus S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da renal transplantasyondan sonra erken ve geç dönemde bulunan 65 alıcı incelenmiş ve %33.8'de osteoporoz saptanmıştır (393).

Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz renal transplantasyon uygulanmış ve transplantasyondan sonra geçen ortalama sürenin 64.47 ay (5.5 yıl) olduğu toplam 76 hastanın kemik mineral yoğunlukları değerlendirildiğinde de önemli derecede kemik kaybı olduğu tespit edilmiştir. Hormonal ve metabolik faktörlerden en fazla etkilenen anatomik bölgelerinden; femur Ward's üçgeni ve lomber vertebranın incelenmesi sonucu, hastaların % 89.33'de *WHO* tanımlamasına göre osteopeni, % 45.33'de ise osteoporoz saptanmıştır ki bu bulgular Grotz ve arkadaşlarının (285), Cruz DN ve arkadaşlarının (11), Giannini ve arkadaşlarının (6) ve Durieux S ve arkadaşlarının (1) bulguları ile uyumludur. Böylece çalışmamız renal transplantasyondan sonra geç dönemde de kemik kaybı prevalansının yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda ayrıca tüm KMD ölçümleri değerlendirildiğinde hastaların %77.33'de, PA- lomber vertebra ve femur Ward's üçgeni değerlendirildiğinde ise 50. persentildeki hastaların T skoru -1.5'ten düşük saptanmıştır ki bu değer kortikosteroid osteoporozunda yüksek kırık riski ve bifosfonat tedavisinin başlanması için sınır değer olarak gösterilmektedir. Literatürde de birkaç seride KMD değerlerinin renal transplantasyondan 5 yıl sonra hastaların % 50'de -1.5 SD'dan daha düşük olduğu gösterilmiştir (360). Renal transplantasyondan 4-5 yıl sonra 60 greft alıcısının kemik kitlesinin incelendiği bir çalışmada ise (394) tüm hastaların lomber ve femoral T-skorunun -2'den düşük olduğu görülmüştür.

Bizim araştırmamızda tespit edilen kemik kaybı en fazla lomber vertebrayı etkilemiştir. Bu bölgenin hastaların % 80'de osteopenik, % 69.33'de ise osteoporotik olduğu bulunmuştur. Aksini (öncelikle femoral KMD'de azalma olurken lomber kemik kitlesinin daha az etkilendiğini) öne süren bir kaç çalışma olsa da (6, 9, 391, 386) bizim bulgularımız renal transplantasyondan sonra KMD'de azalmanın lomber vertebral kemikte hakim olduğunu gösteren çok sayıda çalışma ile uyumludur (141, 179, 274, 278, 284, 285, 387, 395). Son zamanlarda Mikuls TR ve arkadaşları renal transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda alıcıların % 33'ten fazlasında % 2.4 oranında lomber kemik kaybı gözlemişlerdir. Femoral kemik kitlesi ise etkilenmemiştir (395). Başka bir çalışmada da transplantasyondan sonra görülen osteoporozun renal greft alıcıların % 30'da lomber vertebraları, % 23'de femoral bölgeyi, % 16'da ise her iki bölgeyi etkilediği saptanmıştır (387). Raul G. Carlini ve arkadaşları da posttransplantasyon süreleri ortalama 4 yıl olan 20 renal greft alıcısında kemik mineral yoğunluğunun lomber vertebrada femur boynuna göre belirgin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (274). Pichette V ve arkadaşları renal transplanrasyondan 8 yıl sonra osteopeninin kadın greft alıcıların % 75'de lomber bölgede,

% 65'de femurda, osteoporozun ise % 33'de lomber, % 10'da da femoral bölgede ortaya çıktığını gözlemişlerdir (284). Lomber kemik kaybının daha fazla olmasının nedeni trabeküler kemiğin en yoğun olarak aksiyel iskelette bulunmasıdır (285). Trabeküler kemiğin metabolik olarak en aktif kemik tipi olması kemik metabolizma bozukluklarının ilk olarak bu kemiği etkilemesi ile sonuçlanır (288). Ayrıca bilindiği gibi tip 1 DM ve hiperparatiroidizm nedeniyle oluşan kemik kaybının kortikal kemiği, glukokortikoidler ise trabeküler kemiği öncelikle etkilemektedir (314). Bu nedenle renal transplantasyondan sonraki dönemde lomber KMD femoral KMD'ye göre osteodistrofinin monitorizasyonu için daha hassas ve stabil bir göstergedir (10).

Literatürde renal transplant alıcılarında kemik metabolizmasına etkisi olabilecek parametrelerin 2/3'ünün hala yeterince netleşmediği öne sürülmüştür (396). Bizim çalışmamızda 75 renal greft alıcısında kemik kitlesi üzerine etkisi olabilecek parametrelerden şunlar incelenmiştir: hasta yaşı, BMI, transplantasyondan sonra geçen süre, KBY süresi, kümülatif ve gün başına düşen glukokortikoid dozları, kümülatif ve gün başına düşen siklosporin A dozları, kümülatif ve gün başına düşen takrolimus dozları, biyokimyasal parametrelerden serumda Ca, P, ALP, osteokalsin, PTH, BUN, kreatinin, albumin düzeyleri ve idrarda açlık DPD ve Ca düzeyleri.

Bizim çalışmamızda hastaların yaşı ilerledikçe lateral lomber T- skoru ve femur T- skorunun azaldığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p < 0.005$ ve $p < 0.001$). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, yaştan lomber KMD'nin uzun dönem bağımsız prediktörü olduğu görülmüştür (10). Bizim çalışmamız da bu bulguyu desteklemektedir. Uğur ve arkadaşları renal transplantasyon uygulanan hastalarda yaştan trabeküler kemik kitlesi üzerine negatif etki ettiğini göstermişlerdir (288). Transplantasyon için kabul edilen yaşlı hastalarda önceden de osteoporozun var olduğu gözlenmiştir (211). Ayrıca Almond ve arkadaşlarının bir çalışmasında osteoporozu olan renal greft alıcılarında ileri yaştan ağırlıkta olduğu gözlenmiş ve bu durum fizyolojik cevaplarla açıklanmaya çalışılmıştır (179). Babarykin D ve arkadaşları geç posttransplant dönemde (renal transplantasyondan 5 yıl sonra) ileri yaştan osteopeni gelişmesi için belirleyici faktör olduğunu saptamışlardır (383). Acott PD ve arkadaşları ise 39 pediatrik renal transplant alıcısını 6 aylık aralarla transplantasyondan sonra 7 yıl boyunca takip edip lomber kemik kitlesinin artan hasta yaşı ile azaldığını saptamışlardır (397). Çağlar M ve arkadaşları renal transplantasyondan sonraki geç dönemde (1-17 yıl arası) ve Kusec V ve arkadaşları da transplantasyondan sonra 8 gün ile 19 yıl arasında inceledikleri greft alıcılarında KMD değerleri ile yaştan negatif yönde korele olduklarını göstermişlerdir (390, 396, 398). Trabulus S ve arkadaşları da yaş artışının erken

ve geç dönem renal greft alıcılarında osteoporoz gelişmesi için risk faktörü olduğunu saptamışlardır (393). Öte yandan, yayınlanan araştırmalardan birinde erken posttransplant dönemde ortaya çıkan kemik kaybında santral rol oynayan faktörlerden oldukları düşünülen glukokortikoidlerin etkisi ile oluşan kemik kaybının yaş, ırk, cinsiyet ve menopozal durumla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (271).

Bizim bulgularımız pek çok çalışma sonucu ile uyumlu olarak, BMİ değerlerinin yükselmesiyle lomber vertebra ve femurda kemik kitlesinin olumlu yönde etkilendiği şeklindedir ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Renal transplantasyon uygulanan hastalarda BMİ'nin trabeküler kemik mineral yoğunluğu üzerine pozitif etki eden faktörler arasında olduğu başka araştırmacılar tarafından da tespit edilmiştir (179, 288). Renal transplantasyondan 5 yıl ve sonrasında ise greft alıcılarında vücut ağırlığı ile kortikal kemik kitlesi arasında olumlu ilişki saptanmıştır (1). Aynı zamanda anoreksinin kemik kitlesini azalttığı bildirilmiştir (232). Obezitenin erişkin çağda ulaşılan maksimum kemik kitlesini olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Ayrıca yağ dokusunda androstendion estrona dönüşür ve böylece vücut ağırlığı arttıkça serum estron ve estradiol miktarı da artar. BMİ artışının KMD'yi olumlu yönde etkilemesi bu şekilde açıklanmaktadır. Bu etki kemiğin artmış mekanik yüklenmesi ile de açıklanabilir. Literatürde BMI'nin kemik kitlesi üzerinde etkisinin gösterilemediği çalışma da mevcuttur (386).

Araştırmamız ayrıca serum albumin düzeyinin femur kemik kitlesini olumlu etkilediğini göstermiştir ($p<0.005$). Renal transplant alıcılarında kemik kitlesi ile serum albumin arasında anlamlı ilişkinin saptandığı başka yayınlar da vardır (302). Bu durum beslenme durumunun kemik kitlesi ile korele olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca hipoalbumineminin lomber ve femoral kemik kaybı için önemli bir faktör olduğu da gösterilmiştir (232). Bir çalışmada Heaf J ve arkadaşları tekrarlayan greft kaybı, diyabetik nefropati, renovasküler hastalık ve asidozun da kemik kitlesi üzerindeki olumsuz etkilerini göstermişler ve bunu malnutrisyon ve azalmış fiziksel aktivitenin sonucu olarak yorumlamışlardır. Sistemik hastalıklarda ortaya çıkan hipoalbumineminin osteopeni ile ilişkisi gösterilmiştir (304).

Bizim çalışmamızda KBY süresinin kemik kitlesini olumsuz yönde etkilediği görülmüştür ($p<0.005$). Diyaliz süresince yıllık % 1 kemik kaybının ortaya çıktığı (232) ve renal transplantasyondan 4 yıl sonra görülen lomber ve femoral kemik kitle kaybının da diyaliz süresi ile ilişkili olduğu (232, 280) şeklinde yayınlar mevcuttur. Böyle bir ilişki renal transplantasyondan sonraki daha geç dönemde de (19 yıla kadar) tespit edilmiştir (390).

Bulgularımız transplantasyondan sonra geçen sürenin de femurda kemik kitlesini olumsuz etkilediğini göstermiştir ($p<0.001$). Ayrıca, bu faktörün lomber vertebral kemik mineral yoğunluğu üzerinde de anlamlılık düzeyinde olmamakla birlikte olumsuz etkisinin olduğu ortaya çıkmıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, W. H. Grotz ve arkadaşları renal transplantasyondan sonraki ilk yılda osteoporoz riskinin en yüksek olduğunu, ikinci yılda azalmakla birlikte devam ettiğini, üçüncü yıldan sonra ise KMD'nin stabilize olduğu hatta hafif bir düzelme bile olduğunu göstermişlerdir (285). Renal transplantasyondan 4 yıl sonra posttransplant sürenin femurda ve lomber vertebra kemiğinde ortaya çıkan osteopeni ve osteoporoz ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (280). Renal transplantasyondan 10 yıl ve sonrasında da lomber T-skoru ile posttransplant süresi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (389). Renal transplantasyondan 1 ile 19 yıl ve sonrasında posttransplant süresinin kemik kitle kaybına neden olduğu gözlenmiştir (390, 396). Transplantasyondan sonraki 7 yılda incelenen pediatrik renal greft alıcılarında da lomber kemik kitlesi ile posttransplant süre arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (397). Bu bulgular greft alıcılarının transplantasyondan ortalama 64.47 ay sonra incelendiği bizim çalışmamızla desteklenmiştir. Kemik hacminin transplantasyondan sonra geçen süreyle negatif olarak korele olduğu görülen çalışmalarda (271, 383) bunun ana nedeninin glukokortikoid tedavisi olduğu öne sürülmüştür. Öte yandan, trabeküler kemiğin yoğun olduğu radius bölgesinde transplantasyondan sonra geçen sürenin kemik kitlesinde azalma ile ilişkili olduğu ancak lomber ve femoral bölgeyi etkilemediği şeklinde yayınlar da mevcuttur (288). Literatürde transplantasyondan sonra geçen sürenin kemik kitlesi üzerinde etkisinin gösterilemediği çalışmalar da vardır (386). Heaf ve arkadaşları da transplantasyondan sonra geçen sürenin ortalama 5.7 olduğu 125 renal greft alıcısını inceleyip posttransplant sürenin ne femoral ne de lomber kemik kitlesini etkilemediğini görmüşlerdir (232). Bunun şu anlama gelebileceğini ifade etmişlerdir:

- Transplantasyon kemik kitlesini etkilemiyor olabilir
- Kemik kaybı fazla olan hastalar daha sık kaybediliyor olabilir (greft kaybı veya ölüm nedeniyle).
- Bazı hastalarda KMD iyileşirken bazılarında kötüleşiyor olabilir.
- Kemik kaybı fazla olan hastalarda daha osteotoksik ilaçlar kullanılmış olabilir.

Kusec V ve arkadaşlarının bir araştırmasında ise renal transplantasyondan sonraki ilk 12 ayda saptanan ve daha geç dönemde (228 aya kadar) ortaya çıkan osteopeni ile osteoporoz frekansları karşılaştırılıp arada fark olmadığı öne sürülmüştür (398).

Çalışmamızda hastalarımızın kullandığı kümülatif steroid dozunun femur kemik kitlesinde azalma ile yakın ilişkide olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Her ne kadar Julian ve arkadaşlarının bir çalışmasında steroid kullanımı ile KMD'de azalma arasında ilişki gösterilememişse de (178) literatürde transplantasyondan sonra glukokortikoid kullanımının kemik kaybına yol açtığına dair fikir birliği oluşmuştur (11, 226, 251, 258, 284, 392). Montagnino G ve arkadaşları bir çalışmada renal greft alıcılarına 3 immüsupresif protokol uygulamışlar (sadece siklosporin, siklosporin ve steroid, siklosporinle birlikte steroid ve azatiopurin) ve 7 yıl boyunca takip etmişlerdir. Bu sürenin sonunda osteoporozun steroid kullananlarda kullanamayanlara göre anlamlı derecede daha sık olduğu ortaya çıkmıştır (399). Steroid tedavisinin kemik kitlesini azaltan bir faktör olduğu (159), kümülatif steroid dozunun kemik hacmini etkileyen ana parametrenin olduğu (182, 271, 284) gösterilmiştir. Renal transplantasyondan sonra erken dönemde görülen kemik kaybında glukokortikoid tedavisinin santral rol oynadığı (182, 285, 395) saptanmıştır. Kemik kaybının tedavinin bazı araştırmacılara göre ilk 6-12 ayında (182, 271, 285) bazılarında ise ilk 12-18 ayda (218) en yoğun olduğu ve glukokortikoid tedavisinin hem dozuna hem de süresine bağlı olduğu saptanmıştır (218, 271). Transplantasyondan sonraki geç dönemde de (1-17 yıl sonra) renal greft alıcılarının kemik kitlesi ile toplam steroid dozu arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (390, 396). Başka bir çalışmada renal transplantasyondan 5 yıl ve sonrasında kümülatif steroid dozunun osteopeni gelişmesi için belirleyici faktör olduğu saptanmıştır (383). Trabulus S ve arkadaşları da erken ve geç dönem renal transplant alıcılarında kümülatif steroid dozunun ve rejeksiyon atağı sayısının osteoporoz için risk faktörleri olduklarını saptamışlardır (393).

Glukokortikoid tedavisi öncelikle trabeküler kemik kitlesini azaltmaktadır (218). Kümülatif prednizolon dozu düşük lomber vertebral KMD'nin tek prediktörü, radius KMD'ye de negatif etki eden faktör olduğu gösterilmiştir (288). Geç dönem renal greft alıcılarında kümülatif steroid dozunun lomber Z-skorunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (1). Bir çalışmada renal transplantasyondan 4 yıl sonra toplam kortikosteroid dozunun lomber ve femoral (280), başka bir çalışmada ise sadece femur Ward's üçgeninde (394) kemik mineral yoğunluğunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Son zamanlardaki hayvan

çalışmalarında glukokortikoid kullanımı sonucunda kortikal kemiğin frajilitesinin artmış olduğu gösterilmiştir (28).

Transplantasyondan sonra geçen süreleri ortalama 64.47 ay olan 75 greft alıcısının incelendiği bizim çalışmamızda da kortikal kemikte (femur Ward's üçgeninde) mineral yoğunluğunda azalma saptanmıştır. Ancak trabeküler kemiğin yoğunlukta olduğu lomber vertebra mineral yoğunluğu üzerinde de kümülatif steroid dozunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da olumsuz etkisi gözlenmiştir (T- ve Z- skorları için sırasıyla $p=0.609$ $r=-0.060$, $p=0.727$ $r=-0.041$).

Renal greft alıcılarında kemik hacmi kaybının kümülatif prednizon dozu yanı sıra idame dozu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (271). Kokado Y ve arkadaşları renal transplantasyondan birkaç yıl sonrasına kadar inceledikleri 158 greft alıcıda gün başına düşen prednizon dozunun düşük KMD değerleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (10). Bizim bulgularımız gün başına düşen steroid dozunun KMD üzerine anlamlı etkisi olmadığı şeklindedir. Hastalarımızın 1 günde kullandığı steroid dozu ortalama 10 mg idi. Oysa literatürde osteoporotik etki için steroidlerin eşik değerinin günde 7.5 mg ve üstü (219) ve hatta 4 mg ve üstü (228, 229) prednizon veya eşdeğeri şeklinde bildirilmektedir. Örneğin, Heaf J ve arkadaşları renal transplantasyondan sonra geçen süreleri ortalama 5.7 yıl olan 125 hastanın kemik kitlesini etkileyen faktörleri incelemişler ve steroid tedavisinin femoral ve lomber kemik kitlesi üzerinde zararlı etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu sonuç prednizon dozunun hızlı bir şekilde 5-7.5 mg/gün dozuna düşürülmesi ile açıklanmıştır (232).

Bizim çalışmamızın sonucu hastalarımızın transplantasyondan sonra geçen süre açısından heterojen bir grup olması ile açıklanabilir. Hasta grubumuzun yüksek günlük steroid dozunun kullanıldığı erken dönem ve düşük idame dozlarının kullanıldığı geç dönem olarak sınıflandırılıp incelenmesi halinde bu konu aydınlığa kavuşabilir.

Bizim bulgularımız hastaların kullandığı kümülatif siklosporin A dozunun renal transplantasyondan sonra osteoporoz gelişmesine katkısı olduğu şeklindedir. Çalışmamız kümülatif siklosporin A dozunun kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz etkisi olduğunu desteklemiş ve bu etkinin öncelikle femur bölgesinde ortaya çıktığı saptanmıştır ($p<0.005$). Literatürdeki çalışmalar siklosporin A'nın kemiğe faydalı veya zararlı etkisi konusunda çelişkilidir (249). Bazı araştırmacılara göre siklosporin A yüksek dönüşüm hızlı osteoporoza yol açarken, başkalarına göre kemik üzerine koruyucu etki göstermektedir. İnsanlar üzerindeki çalışmalar daha ziyade faydalı etkiler öne sürmektedir. Montalban C ve arkadaşları renal transplantasyondan 10 yıl sonra siklosporin kullanan greft alıcılarında

osteokalsin ve DPD konsantrasyonlarının daha yüksek olmakla birlikte lomber KMD değerinin de daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (389). Başka çalışmalarda ise renal transplantasyondan 6 ay sonra (178) ve ortalama 5.6 yıl sonra (271) incelenen alıcılarda siklosporin A'nın kemik hacmi ve döngüsü üzerinde etkisi saptanamamıştır. Bu steroidlerin kemik döngüsünü azaltan baskın etkilerinin siklosporinin döngüyü artırma şeklinde olabilecek etkisini (400) maskeleymesi ile açıklanmıştır. Ayrıca ikinci çalışmanın kesitsel yapısı ve hastaların klinik ve biyokimyasal özelliklerinin çok farklı olması da siklosporinin potansiyel etkisini maskeleymiş olabileceği düşünülmüştür (271). Kelly ve arkadaşları ise siklosporinin kemik üzerinde glukokortikoid etkisine karşı potansiyel koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir (298). Mc Intyre ve arkadaşları da siklosporin A tedavisinin radiusta kemik mineral yoğunluğu üzerinde tedavinin üçüncü yılından sonra ortaya çıkan istatistiksel olarak anlamlı faydalı etkisini saptamışlardır (299). Bu durum siklosporin A'nın immün sistem ve böbrekler üzerinde olumlu etkisi nedeniyle indirek olarak kemik üzerine de olumlu etki yapabileceği şeklinde açıklanmıştır. Grotz ve arkadaşları da siklosporin A dozu ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon göstermişlerdir ancak lomber vertebra ile böyle bir ilişki gösterememişlerdir (182).

Ancak siklosporin konsantrasyonunun kemik kitlesi üzerine olumsuz etkisini ve dolayısıyla osteotoksik olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (250, 251, 300, 301). Siklosporin A'nın kemirgenlerde kemik yıkımını uyarıp öncelikle trabeküler kemiği etkileyen kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir (250). Bu etki siklosporin A'nın IL-1 ekspresyonunu uarması ve gonadal disfonksiyona neden olmasıyla açıklanmıştır. Aubia ve arkadaşları renal transplantasyondan sonra siklosporin A ve prednizolon kullanan greft alıcıları ile azatiopurin ve prednizolon alanları kıyaslamış, siklosporin A'nın kemik döngü hızı üzerine uyarıcı etkisi olduğunu göstermiştir (273). Başka bir çalışmada kümülatif siklosporin A dozunun radius kemik mineral yoğunluğu üzerine negatif etki ettiği saptanmıştır. Siklosporin A'nın Mg seviyesini düşürerek PTH düzeyini arttırabileceği ve böylece kemik kitlesini azaltabileceği öne sürülmüştür (288). Kronik siklosporin tedavisinin renal transplantasyondan sonra tüm vücut ve lomber kemik kitlesini azaltan faktörler arasında olduğunu gösteren araştırmacılar olmuştur (232, 392). D'Angelo ve arkadaşlarının bir araştırmasında renal transplantasyondan 4.5 yıl sonra incelenen hastaların kullanmış olduğu kümülatif siklosporin A dozunun femur Ward's üçgeninde ölçülen kemik kitlesi ile negatif korele olduğu görülmüştür (394). Bizim çalışmamızda da kümülatif siklosporin dozunun femur kemik kitlesini olumsuz etkilemesi ilacın osteotoksik

etkisini vurgulayan bu çalışmaları desteklemektedir. Ayrıca araştırmamızda kümülatif siklosporin dozunun lomber KMD üzerinde de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif etkisi görülmüştür (T- ve Z- skorları için sırasıyla $p=0.565$ $r=-0.070$, $p=0.649$ $r=-0.055$). Çalışmamızın kesitsel yapıda olması ve çok farklı biyokimyasal özellikleri olan hastaların incelenmiş olmasının siklosporinin trabeküler kemik üzerinde etkisinin tam olarak ortaya çıkmasını engellemiş olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde geç dönem renal transplant alıcıların (transplantasyondan 8.5 yıl sonra) kullandıkları gün başına düşen siklosporin dozunun femur boynu kemik kitlesini olumlu etkilediği saptanmıştır (1). Bizim bulgularımızda siklosporinin gün başına düşen dozları ile KMD değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tüm bölgelerde tüm KMD skorları üzerinde siklosporinin olumsuz etkisi olduğu görülmüştür. Tüm bölgelerde böyle bir ilişkinin ortaya çıkıyor olması hasta sayısının arttırıldığı taktirde siklosporin A'nın günlük dozlarının da etkisinin netleşeceğini düşündürmektedir. Ayrıca, siklosporin emiliminin farklı kişilerde çok değişken olduğu göz önünde bulundurulursa günlük dozlar ile KMD değerleri arasındaki korelasyonun anlamlı olmaması siklosporinin potansiyel etkisini ekarte ettirmez. Doz yerine serum seviyesinin incelenmesi ilacın etkisini netleştirebilir.

Bizim çalışmamızdaki yeniliklerden biri glukokortikoidler ve siklosporin yanı sıra takrolimusun da kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin incelenmiş olmasıdır. Literatürde steroidlerin renal greft alıcılarında ortaya çıkan kemik kaybının gelişmesi için majör risk faktörü olmasına karşın diğer immünsupresif ajanların etki düzeyinin belirlenmediği vurgulanmıştır (17). Oysa takrolimusun siklosporine göre daha az nefrotoksik ve daha iyi bir kardiyovasküler risk profiline sahip olduğu için immünsupresif protokolde tercih edilebileceği bildirilmiştir (401). Geç dönemde bulunan 75 renal greft alıcısının incelendiği bizim araştırmamızda ne kümülatif ne de gün başına düşen takrolimus dozlarının KMD değerleri üzerinde anlamlılık düzeyinde etkisi saptanamamıştır.

Bizim araştırmamız renal greft alıcılarında serum kreatinin düzeyinin femur kemik kitlesinde azalma ile yakın ve anlamlı ilişkide olduğunu ortaya koymuştur ($p<0.001$). Femur KMD skorları daha düşük olan transplant alıcılarda serum kreatinin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Lomber kemik kitlesi üzerine de kreatinin seviyesinin etkisi anlamlı derecede olmasa da olumsuz olarak saptanmıştır (T- ve Z- skorları için sırasıyla $p=0.764$ $r=-0.036$, $p=0.641$ $r=-0.055$). Literatürde renal transplant alıcılarında kreatinin düzeyi ile kemik kitlesi arasında ilişki saptanamayan çalışma olmakla birlikte

(302) araştırmacıların çoğu böyle bir korelasyon göstermişlerdir. Bir çalışmada renal transplantasyondan 4 yıl sonra gözlenen tüm vücut, lomber ve femoral kemik mineral yoğunluk kaybının greft bozukluğunun derecesi ile ilişkili bulunmuştur (280). Heaf J ve arkadaşları renal transplantasyondan ortalama 5.7 yıl sonra zayıf böbrek fonksiyonlarının tüm vücut, femoral ve lomber kemik kitlesinde azalmanın majör risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (232). Greft disfonksiyonunun lomber Z- skorunun prediktörü olduğu geç dönem pediatrik greft alıcılarında da gösterilmiştir (392). Başka bir araştırmada Kokado ve arkadaşları farklı posttransplant süreleri olan 158 renal greft alıcısında yaş, serum kreatinin ve kreatinin klirensin lomber kemik mineral yoğunluğunun bağımsız prediktörleri olduğunu gözlemişlerdir (10). Uğur ve arkadaşları ise yüksek kreatinin seviyesinin femoral osteoporoz gözlenen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (288). Bizim bulgularımız bu çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir.

Transplantasyondan sonra geçen sürenin ortalama 64.47 ay olan 75 renal greft alıcısını incelediğimiz araştırmamız sonucunda kemik yapım belirteci olan serum total ALP seviyesinde yükselmenin lomber KMD değerlerinde azalma ile yakın anlamlı ilişkide olduğu ortaya çıkmıştır ($p<0.005$). Femoral kemik kitlesi ile ALP düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumsuz ilişki gözlenmiştir. Bizim bulgularımız literatürde bildirilen sonuçlarla uyum içindedir. Heaf J ve arkadaşları (232) renal transplantasyondan ortalama 5.7 yıl sonra incelenen 125 alıcıda ALP düzeylerinde yükselme ile tüm vücut, lomber ve femoral KMD değerleri üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Kusec V ve arkadaşları renal transplantasyondan sonra daha geç dönemde de (8 gün ile 228 ay arası) total ve kemiğe spesifik ALP düzeyleri ile lomber KMD arasında negatif korelasyon saptamışlardır (390).

Literatürde renal transplantasyondan 3 yıl sonra kemik yapım belirteçlerinden serumda osteokalsin düzeyleri osteoporozu olanlarda daha yüksek saptanmıştır (7). Transplantasyondan 4.5 yıl sonra incelenen alıcılarda da osteokalsin düzeyleri ile femur KMD değerleri arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (394). Daha geç posttransplant dönemde de osteokalsin ile KMD değerleri arasında olumsuz ilişki gözlenmiştir (390). Ancak bizim çalışmamızda osteokalsin ile kemik kitlesi arasında her hangi bir ilişki saptanamamıştır.

Literatürdeki alışmalar incelendiğinde, PTH'nın etkisinin lomber ve femoral kemik üzerinde farklı şekillerde olduğu ortaya çıkmıştır. Sekonder hiperparatiroidizmin transplantasyondan sonra erken dönemde görülen kemik kaybının ana etkenlerinden biri olduğu öne sürülmüştür (182, 285). Transplantasyondan sonra ilk 1-2 yılda görülebilen

hiperparatiroidizmin kemik kitlesi üzerine olumsuz etkisi pek çok çalışmada vurgulanmıştır (8, 10, 11,179, 256, 290). Renal transplantasyondan 3 yıl sonra da osteoporoz saptanan alıcılarda PTH düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (7). Daha geç dönemlerde de -transplantasyondan ortalama 2.5 yıl sonra (288) ve 4.5 yıl sonra (6, 394)- bu etki devam edebilmektedir. En son yayınlanan Roe SD ve arkadaşlarının araştırmasında transplantasyondan 6 yıl sonra incelenen 134 erkek geç dönem renal greft alıcısının % 72.4'de PTH düzeyinin normalden yaklaşık 2 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Hiperparatiroidizm sonucunda oluşan yüksek kemik yıkım hızının renal transplantasyondan 6 yıl sonra da yüksek oranda saptanan osteoporozu neden olduğu gösterilmiştir (402). Çağlar M ve arkadaşları renal transplantasyondan sonra geçen süreleri 1 ila 17 yıl olan alıcılarda PTH düzeyleri ile KMD değerleri arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (396). Kusec V ve arkadaşlarının bir çalışmasında da posttransplant süreleri 1ay ile 228 ay olan alıcılarda yüksek PTH düzeylerinin lomber ve femoral kemik kitlesini olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır (390). Hiperparatiroidizme bağlı kemik kaybının daha çok kortikal kemiği etkilediği öne sürülmekle birlikte (288) bir çalışmada yüksek PTH düzeylerinin düşük lomber kemik kitlesinin tek prediktörü olduğu da gösterilmiştir (398).

PTH düzeyinin kemik kitlesini etkilemediğini öne süren çalışmalar da vardır (386). Başka çalışmalarda düşük PTH düzeyinin de aksiyel kemik yoğunluğunda azalma ile ilişkisi (295) ve dolayısıyla PTH'nın kemik üzerinde "koruyucu etkisi" olduğu saptanmıştır (230, 282, 296). Almond ve arkadaşları ise PTH'nın serum konsantrasyonlarının kadınlarda lomber KMD değerleri üzerine olumsuz etki ettiği, erkeklerde femoral KMD değerleri üzerine ise olumlu etki ettiğini gözlemlemişlerdir (179). Glukokortikoidlerin kalsiyum emilimini azaltarak PTH sekresyonunu uyarabildiğinin ortaya çıkması ise son zamanlarda yapılan çalışmalarda serum PTH'nın tek başına kemik döngüsünü yansıtmadığı şeklinde yorumlanmıştır (162, 165, 190, 275).

Bizim çalışmamızda incelenen hastaların PTH seviyeleri normalden yüksek saptanmıştır (ortalama 131.58 pg/ml). PTH düzeyinin lomber ve femoral bölgede kemik yoğunluğu üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olumsuz etkisi görülmüştür. Bu durum hasta sayısı arttırılırsa PTH etkisinin netleşebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Literatürde osteoporoz gelişimi için yüksek riskler arasında kalsiyum emiliminin bozulması ve üriner kalsiyum kaybının yüksek olması belirtilmiştir. İdrardaki kalsiyum konsantrasyonlarının ölçümü kalsiyum balansının değerlendirilmesine ve sekonder hiperparatiroidizme duyarlılığı belirlemede yardımcı olur. Retrospektif çalışmalarda

glukokortikoid alan hastaların röntgen bulgularında osteoporoz saptanmayanlara göre osteoporoz saptananlarda açlık üriner kalsiyum-hidroksiprolin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (28). Bizim çalışmamızda serum Ca ve idrar Ca seviyelerinin kemik kitlesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkisi saptanamamıştır. Ancak tüm lokalizasyonlardaki KMD ölçümlerinde idrar Ca artışının kemik mineral yoğunluğunu anlamlı düzeyde olmasa da olumsuz etkilediği görülmüştür. Daha fazla sayıda hastanın incelenmesiyle bu etkinin netleşme ihtimali olduğu düşünülmüştür.

Üriner DPD atılımı kemik yıkımının belirtecidir. Cayco ve arkadaşlarının son zamanlarda yaptıkları bir araştırmada renal transplantasyondan 1 yıl sonra greft alıcıların % 73'te kemik yıkımı belirteçlerinden idrarda DPD ve pridinolin düzeylerinin normalden yüksek olduğunu ve pridinolin düzeyinin kemik kitlesinin en güçlü prediktörü olduğunu saptamışlardır (8). Renal transplantasyondan sonra geç dönemde yapılan bir araştırmada da kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin ve kemik yıkım belirteçlerinden idrarda N-telopeptid ve galaktozid-hidrolizin düzeyleri ile femoral KMD değerlerinin negatif korele oldukları gösterilmiştir (394). Geç dönem pediatrik renal greft alıcılarında idrarda DPD seviyesinin lomber kemik kaybının majör prediktörü olduğu gösterilmiştir (392). Bizim araştırmamızda da idrar DPD düzeylerinin KMD değerleri üzerinde etkisi araştırılmıştır, ancak bu çalışmalardan farklı olarak her hangi bir etki saptanamamıştır.

Hipofosfateminin de kemik kaybı ile ilişkili olabileceğinden bahsedilen yayın mevcuttur (403). Bizim araştırmamızda fosfor düzeyleri ile kemik kitlesi arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Literatürde transplantasyondan sonra rapor edilen kemik anormallikleri çelişkilidir. Son dönemlerde immüsupresif tedavinin transplantasyondan sonra kemik hastalığının gelişmesinde majör faktör olduğu düşüncesi ağırlık kazanmaktadır (251, 270). Özellikle glukokortikoidlerin kemik hacim ve döngüsünün ana belirleyicisi oldukları öne sürülmüştür (178, 271). Erken posttransplant kemik kaybının kemik yıkım belirteçlerinde artış ve yapım belirteçlerinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (11, 218). Cayco AV ve arkadaşları posttransplantasyon süreleri 1 yıl olan 69 renal greft alıcısının % 73'de yüksek kemik yıkım hızı saptamışlardır (8). Renal transplantasyondan 22 ay sonra sekonder hiperparatroidizm ve osteoklastik rezorpsiyonunda azalma olduğu, PTH ile kemik yapım belirteci olan kemiğe spesifik ALP düzeylerinin normale döndüğü, kemik metabolizmasının temel göstergeleri olan Ca, P ve ALP düzeylerinin normal seviyelere döndüğü saptanmıştır (388). Geç dönemde de devam eden kemik yıkımı ile birlikte azalmış kemik yapımı gözlenen araştırmalar vardır (277, 279). Giannini ve arkadaşları

renal transplantasyondan ortalama 4.5 yıl sonra kemik yapım belirteçleri (serumda osteokalsin ve kemiğe spesifik ALP) normal seviyeye ulaşırken kemik yıkımı belirteçlerinin (idrarda N-telopeptitler ve galaktozil-hidrolizin) yüksek düzeylerde seyrelmeye devam ettiğini göstermişlerdir (6). Carlini ve arkadaşları da 7.5 yıllık renal greft alıcılarında artmış kemik yıkımı ve düşük kemik yapım hızı saptamışlardır (279) ve bu durumun zamanla düzelişip transplantasyondan 10 yıl sonra normal değerlere ulaşıldığını öne sürmüşlerdir. Son zamanlarda yapılan Montalban C ve arkadaşlarının çalışması renal transplantasyondan 10 yıl ve sonrasında alıcıların % 75’de normal kemik döngüsü, gecikmiş mineralizasyon ile birlikte hafif hiperparatiroidizm olduğunu göstererek Carlininin araştırmasını desteklemiştir (389). Buna karşın Giza D ve arkadaşları renal transplantasyondan 3 yıl sonra 73 alıcıyı incelemişler ve serumda osteokalsin, prokolajen tip 1, serum total ALP ve kemiğe spesifik ALP aktivitelerinde artış ile birlikte idrarda DPD düzeylerinde azalma saptayarak bu dönemde azalmış kemik yıkımı varlığında baskın kemik yapımı olduğu sonucuna varmışlardır (7). Velasquez- Forero ve arkadaşları ise renal transplantasyondan sonra düşük kemik döngüsünün daha yaygın olduğunu savunmuşlardır (277). Özetle, transplantasyondan sonra görülen kemik remodeling değişiklikleri heterojen olsa da çok sayıda araştırma sebat eden artmış kemik yıkımının varlığında kemik yapımında azalmayı yansıtmaktadır. Kemik remodeling değişikliklerinin temel mekanizmalarının glukokortikoid etkisi ve hipofosfatemisi gibi transplantasyondan sonra ortaya çıkan faktörlerle açıklanmaktadır (281).

Öte yandan, renal transplantasyondan 4 yıl ve sonrasında yüksek kemik döngüsü ve persistan hiperparatiroidizmin yüksek prevalansta olduğunu gösterenler de vardır (11, 274, 390, 411). Spiechowicz ve arkadaşları da 61 uzun dönem böbrek greft alıcısında transplantasyondan 4 yıl ve sonrasında kemik değişikliklerini incelemişler ve serum PTH, osteokalsin ve kolajen tip 1 çapraz bağlı C-telopeptid seviyelerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (411). Kusec V ve arkadaşları da renal transplantasyondan sonra geçen süreleri 8 gün ile 228 ay arasında değişen greft alıcıların yarısında yüksek kemik döngüsü saptamışlardır (390). Cruz DN ve arkadaşları ise 62 geç dönem renal greft alıcısının % 69’da kemik döngüsünün yüksek olduğunu saptamışlardır. Yüksek kemik döngüsü tanımını kemik yapım belirteçlerinden (serumda osteokalsin) veya yıkım belirteçlerinden (idrarda pridinolin, DPD) 1 veya daha fazlasının normalden yüksek düzeyde olması temelinde yapmışlardır. Bu çalışmada yüksek veya normal kemik döngüsü olan hastaların KMD değerlerini karşılaştırmışlar ve yüksek döngülü grupta 1 yıl içinde lomber ve femoral kemik kaybının anlamlı derecede arttığını görmüşlerdir (11).

Bizim çalışmamızda son 4 araştırmayla uyumlu olarak renal transplantasyondan ortalama 5 yıl sonra greft alıcılarında yüksek kemik döngüsü ve hiperparatiroidizm gözlenmiştir. Hastalarda kemik yapımını tanımlayan belirteçlerde (serum total ALP ve osteokalsin), kemik yıkım belirteçleri de (idrarda DPD) normalden yüksek seviyelerde ölçülmüştür. Bu da hastalarımızda hem kemik yıkımının hem de kemik yapımının artmış olduğunu göstermektedir. Bu sonuç yüksek kemik döngüsüne neden olan hiperparatiroidizm nedeniyle olabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda yüksek kemik döngüsü ile ilişkili olduğu gösterilen siklosporin A tedavisi de (258, 273) bir neden olabilir. Bizim çalışmamız artmış kemik yıkımına karşın düşük kemik yapımına neden olan glukokortikoidlerin renal greft alıcılarında görülen kemik remodeling'i üzerine baskın etkilerini (281) desteklememiştir.

Renal transplantasyonun belirgin iskelet morbiditesi sık ve hızlı olarak ortaya çıkan osteopeni ve osteoporoz sonucunda fraktür riskinin artmasıdır (278). Geç dönem renal transplant alıcılarında kemik durumu ve fraktür prevalansı konusunda literatürde az bilgi vardır. Bu nedenle bizim çalışmamızda geç dönem renal greft alıcılarında osteoporoz ve osteoporotik fraktürlerin sıklığını araştırmak için kemik durumunun kesitsel değerlendirilmesi yapılmıştır. Chiu MY ve arkadaşları bir çalışmada renal greft alıcılarının % 11 ile % 26'sında kırık saptamışlardır (308). Takeo Y ve arkadaşları da renal transplant alıcılarının % 22'de spontan kırık tespit etmişlerdir (404). Parker CR ve arkadaşları ise düşük travma fraktürü oranının daha da yüksek olduğunu ve greft alıcıların % 32'de ortaya çıktığını göstermişlerdir (386). Patel S ve arkadaşları son zamanlarda yaptıkları bir çalışmada 165 renal greft alıcısının % 16'da vertebral deformite veya düşük travmaya bağlı fraktür saptamışlardır (9). Negri AL ve arkadaşları kırıkların en sık transplantasyondan sonraki ilk 6-12 ayda ve renal greft alıcılarının % 7-11'de ortaya çıktığı görüşünü savunsalar da (403) araştırmacıların çoğuna göre kırıklar geç bir komplikasyondur ve bazı araştırmacılara göre en sık transplantasyondan 2 yıl sonra ortaya çıkıp % 22 oranında prevalans gösterirler (198, 307). Kırıkların genellikle renal transplantasyondan 3 yıl sonra ve bu dönemde greft alıcıların % 7- % 11'de görüldüklerini belirten gruplar da vardır (142, 278). Flury W ve arkadaşları bu son görüşle uyumlu olarak renal transplantasyondan sonraki ilk 3 yılda alıcıların % 12.5'de vertebra veya kalçada patolojik fraktür geliştiğini gözlemlemişlerdir (161). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise Durieux ve arkadaşları ilk 5 yıldan sonra hastaların % 44'de fraktür olduğunu saptamışlardır (1). Başka araştırmacılara göre kırıklar alıcıların yaklaşık % 10'da transplantasyondan ortalama 8 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (183). Bertram ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal

transplant alıcılarının % 17'de 23 yıllık takip süresi içinde osteoporoz nedeniyle kırık geliştiği saptanmıştır (183). Nisbeth U ve arkadaşları da 23 yıllık posttransplant dönem içinde tüm renal greft alıcıların %11'de, kadın cinsiyette olanların ise % 23'de osteoporotik kırık olduğunu göstermişlerdir (313).

Çalışmamızın çarpıcı bir yönü saptadığımız yüksek kırık oranıdır. Bizim bulgularımız transplantasyondan sonra geçen süreleri yaklaşık 5.5 yıl olan hastalarda fraktür prevalansının % 69.74 olduğu şeklindedir ki bu oran literatürde belirtilenlere göre oldukça yüksektir.

Renal transplantasyondan sonra öncelikle trabeküler kemikte kayıp görülüp en sık vertebral kırıkla sonuçlandığını öne süren bazı araştırmacılar olsa da (405) çoğu çalışmada vertebra kırıklarının rölatif olarak daha nadir, %3- %10 arası insidanda rapor edilmiştir (305, 312). Grotz W ve arkadaşları renal transplantasyondan sonra erken dönemde vertebral deformite prevalansının % 30 olduğunu saptamışlardır (15). Flury W ve arkadaşlarının bir çalışmasında renal transplantasyondan 3 yıl sonra alıcıların % 12.5'de vertebra ve kalçada kırık gözlenmiştir (278). Literatürde yayınlanan son çalışmada renal transplantasyondan 6 yıl sonra erkek greft alıcıların sadece % 3.73'de vertebral kırık saptanmıştır (402). Başka bir araştırmada da aynı dönem renal greft alıcılarında (transplantasyondan ortalama 57 ay sonra) vertebral kırıkların % 3 oranında ortaya çıktığı görülmüştür (1). Pichette V ve arkadaşları ise transplantasyondan 8 yıl sonra alıcıların sadece % 5.71'de vertebral kırık olduğunu göstermişlerdir (284). Yine son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada ise transplantasyondan ortalama 8.5 yıl sonra renal greft alıcıların % 28.81'de tek veya multiple vertebral kırık saptanmıştır (1). Transplantasyondan 103 ay sonra lomber vertebral fraktür oranı % 3 olarak bildirilmiştir (278).

Bizim çalışmamızın çarpıcı bulgularından bir diğeri de renal transplantasyondan ortalama 5.5 yıl sonra incelenen greft alıcıların % 67.11'de vertebral (torakal, lomber veya her ikisi birden) kırık saptanmış olmasıdır. Kırıkların hastaların büyük kısmında multiple olduğu gözlenmiştir. Sadece lomber vertebra kırığı prevalansı % 44.10 olarak, sadece torakal vertebra kırığı da aynı oranda ortaya çıkmıştır. Bu bulgumuz literatürde renal transplant alıcılarının KMD'sinde görülen yüksek lomber osteopeni ile düşük vertebral fraktür oranı arasında var olduğu belirtilen aşikar uyumsuzluk durumunu (216) sorgulamaktadır. Bizim çalışmada vertebral fraktür prevalansının yüksek saptanması ayrıntılı tarama ile asemptomatik kırıkları da saptamış olmamızdan kaynaklanmaktadır. Kemik kaybının yavaş olması nedeniyle kırık dereceli olarak oluştuğu için vertebral

kırıklar genellikle ağrısızdır. Bu nedenle sadece transplant alıcılarında ve KBY hastalarında değil, tüm etiyojilere bağlı osteoporoz hastalarında vertebral fraktür asemptomatik olabilmektedir. Semptom bazında yapılan incelemelerde bu nedenle periferik fraktürler daha ön planlarda rapor edilmektedir. Bizim çalışmamızda hastalar tek tek radiolojik olarak değerlendirildiği için asemptomatik vertebral fraktürler de saptanmış ve oran % 67.11 bulunmuştur. Ayrıca bu sonucumuz transplantasyondan sonra görülen kemik kaybında trabeküler kemiğin daha fazla etkilendiği görüşü ile uyumludur. Trabeküler kemik kaybı kalçadan çok vertebral fraktürle sonuçlanır (228, 233). Bizim çalışmamız renal transplantasyondan sonra kırıkların en sık vertebralarda olduğu (11) görüşünü desteklemiştir.

Araştırmamızda periferik fraktür prevalansı sadece % 13.16 oranında tespit edilebilmiştir ve bu oran literatür ile uyumludur. Bir çalışmada renal transplantasyondan 2 yıl sonra kırıkların en sık vertebra korpuslarında ve kaburgalarda görüldüğü saptanmıştır (317). Her ne kadar fraktürlerin hem vertebral kemikte hem de periferik kemikte görüldüğünü (183) savunanlar olsa da genelde araştırmacılar renal transplantasyonla ilişkili kırıkların çoğunlukla apendiküler iskelette olduğunu öne sürmektedir (278). En son verilere göre erkek cinsiyetinde olan geç dönem renal greft alıcıların % 14.18'de transplantasyondan ortalama 3 yıl sonra periferik kırık saptanmaktadır (402). D'Angelo A ve arkadaşları ise transplantasyondan sonra geçen süreleri ortalama 55.6 ± 4.5 ay olan renal greft alıcılarında periferik fraktür oranını oldukça yüksek (% 40 olarak) tespit etmişlerdir (394). Oysa başka bir çalışmada yaklaşık aynı dönem (transplantasyondan 5 yıl ve sonrasında) renal greft alıcıları incelendiğinde % 22.03'de periferik kırık saptanmıştır (1). Transplantasyondan sonraki geç dönemde incelenen 100 renal greft alıcının ise % 11'de transplantasyondan ortalama 103 ay sonra periferik fraktür ortaya çıkmıştır (1). Grotz ve arkadaşları da aynı sonuca varmışlardır (278).

Literatürde solid organ transplantasyonu uygulanan kişilerde ilk semptomatik kırığın lokalizasyonu sıklık sırasına göre şöyle saptanmıştır: ayak, kol, kaburgalar, omurga, parmaklar, pelvis, el bileği (305). Renal transplantasyondan 3 yıl sonra ortaya çıkan kırıkları inceleyen araştırmacılara göre vertebral fraktür olabilirse de fraktürlerin çoğu periferik olmakta ve en sık tibia ve ayak etkilenmektedir (142, 186, 307). Renal transplantasyondan sonra kortikal kemik kırıklarının sık olmasının nedeni kısmen pretransplant veya persistan posttransplant hiperparatiroidizmin kortikal kemiği ince, poröz ve incinmeye dayanıksız hale getirmesiyle açıklanmıştır (218). Bizim araştırmamızda literatür ile uyumlu olarak periferik fraktür dağılımı sıklık sırasına göre ayak, bel, el bileği,

el parmağı ve omuz olarak saptanmıştır. Ayak % 50 sıklık oranı ile periferik fraktürlerin en sık lokalizasyonu olarak ortaya çıkmıştır.

Ayda 10 mg/kg oranda kümülatif steroid dozu artışının fraktür oluşma riskinde % 9 artışa neden olduğu (308) ve steroidlerin uzun dönemde yılda % 2 oranında fraktüre neden oldukları gösterilmiştir (183). Ayrıca steroidlerin gün başına düşen miktarı daha düşük olan renal greft alıcılarında kırık sayısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur (6). Bunlar yanı sıra, geç dönem renal transplant alıcılarında kırık oluşumu ile kemik kitlesi arasında korelasyon saptanamamıştır. Bu da steroidlerin kemik kitlesini olumsuz etkilemesi dolayısıyla osteoporoz saptanmayan grupta da fraktür gelişmesine neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır (1). Negri AL ve arkadaşlarının öne sürdüğü gibi, lomber kemik yoğunluğu normal olsa bile vertebral fraktür ortaya çıkabilir (403). Steroid tedavisinin kesilmesiyle kırık riskinin ciddi oranda azaldığı ancak kontrol grubunun değerlerine ulaşamadığı da saptanmıştır (315). Ancak transplantasyondan sonra görülen fraktürlerin periferik dağılımının iskelet bütünlüğünde zayıflığın sadece trabeküler kemik kaybı sonucunda olmadığını, daha ziyade önceden hiperparairoidizmin varlığı veya ayak kırıklarına katkıda bulunan nöropati gibi başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir (278). Ayrıca DM varlığı da osteoporotik kırık oranlarında artış ile ilişkili bulunmuştur (313). Alkol kullanımı hikayesi olanlarda da kırık sayısı daha yüksek gözlenmiştir (6). Patel S ve arkadaşları son zamanlarda yayınlanan çalışmalarından birinde renal transplantasyondan sonra geçen süreleri ve diyaliz süreleri daha yüksek olan hastalarda kırık riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Düşük femoral kemik mineral yoğunluğu olan ve özellikle kadın cinsiyette renal greft alıcılarında da fraktür riski daha yüksektir (9, 11). Bu grubun dikkatle değerlendirilip tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (9).

Bizim çalışmamızda periferik fraktür saptadığımız hastaların ortalama kümülatif glukokortikoid dozu $47\ 037 \pm 46\ 422$ mg olup genel hasta grubuna göre 2 kez daha yüksek bulunmuştur. Gün başına düşen steroid dozu da 22.5 ± 17.5 mg olup genel hasta grubuna göre 2 kez daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak bu grupta hastaların ortalama PTH değeri 136.1 ± 94.9 pg/ml olup normalden yüksek olsa da genel hasta grubunun ortalama PTH düzeyinin üstünde olmadığı görülmüştür. Periferik fraktür gözlenen hastalarımızın hikayesinde nöropati tespit edilmemiştir, yalnız bir hastada DM saptanmıştır. Hastaların nöropati açısından sorgulanmadığı ve muayene edilmediği ve ENMG testi uygulanmadığı göz önünde bulundurulursa nöropati insidansının sağlıklı olarak saptanamadığını vurgulamak uygundur.

Osteonekroz (avasküler nekroz, AVN) transplantasyon cerrahisi ile ilişkili en ağır iskelet sistemi komplikasyonudur. Renal greft alıcıların yaklaşık % 15’de osteonekroz geliştiğini gösteren çalışmalar vardır (202, 203). Naiker IP ve arkadaşları ise renal transplantasyondan sonra yaklaşık 19 ay sonra greft alıcıların % 20.2’de öncelikle kalçayı etkileyen AVN saptamışlardır (406). Flury W ve arkadaşları (161) renal transplantasyondan sonraki 3 yıl içinde hastaların % 7.5’de femur başında osteonekroz tespit etmişlerdir. Gottlieb MN ve arkadaşları da başarılı renal transplantasyondan sonraki ilk 4 yıl içinde osteonekroz oranının % 14 olduğu ve osteonekroz saptanan greft alıcılarında % 72 oranıyla en sık olarak femur başının etkilendiğini göstermişlerdir (407). Solomon L ve arkadaşları ise renal transplantasyondan sonra osteonekroz oranının % 3.53 olarak bildirmişlerdir (408). Osteonekroz genelde yük taşıyan bölgelerde başlar; erişkinlerde en sık etkilenen yerler femur başı ve boynudur, ancak distal femur, proksimal tibia ve humerus başı, talus, kuboid ve karpal kemiklerin de etkilendiği görülmüştür (99, 207, 408). Hastaların % 85’de 2 lokalizasyonda olduğu (209) bildirilmiştir. AVN gelişmesinin ileri yaş, hastaların diyaliz süreleri ve kullandıkları kümülatif steroid dozu ile ilişkili bulunmuştur (193, 201, 204). Ayrıca aşırı alkol kullanımının ve osteoporozun da risk faktörleri oldukları öne sürülmüştür (406).

Bizim bulgularımız renal transplantasyondan 5.5 yıl sonra hastaların % 6.75’de AVN ortaya çıktığı şeklindedir. AVN tüm hastalarda kalça eklemine etkilemiştir. Hastaların % 40’da bilateral kalçada saptanmıştır. Çalışmamızdan önce AVN tanısı almış olan veya çalışma süresince bu tanıyı alan hastaların yaş ortalaması 38 ± 14 olup genel hasta grubunun yaş ortalamasının üzerinde olmadığı gözlenmiştir. AVN grubundaki hastaların diyaliz süreleri ortalama 157 ± 109 ay olup genel hasta grubu ortalamasının (79.16 ± 66.43 ay) üzerinde gözlenmiştir. AVN grubunda hastaların kullandığı ortalama kümülatif glukokortikoid dozu 30375 ± 24105 mg olup genel hasta grubuna göre 2 kez daha yüksek olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamız AVN oluşumu üzerinde ileri yaşın etkisini desteklememiş ancak literatürdeki bulgular doğrultusunda HD süresinin ve kümülatif glukokortikoid dozunun etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

Transplantasyon osteoporozunda tedavinin amacı fraktür insidansının azaltılmasıdır (142). Renal transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda görülen hızlı kemik kaybı oranı nedeniyle kortikosteroidlerin neden olduğu osteoporozun önlenmesi kritiktir. Literatürde, transplant hastalarında steroid ihtiva etmeyen protokollerin geliştirilmesine izin verecek immüsupresif ilaçlar geliştirilmediği sürece, kortikosteroidlere bağlı osteoporozun önemli morbidite nedeni olmaya devam edeceği vurgulanmaktadır (211). Posttransplant kemik

kaybının ve fraktürlerin kesin prediktörü olan klinik faktörler belirlenmediği için tüm greft alıcıları osteoporoz önleme tedavisi için aday olarak değerlendirilmektedir. Özellikle KMD ölçümlerinde osteoporoz ve /veya kırık riski saptanan geç dönem greft alıcıların tedavi edilmesi gerektiği literatürde vurgulanmıştır (409).

Bu konuda karşılaşılan çok önemli bir sorun şu anda transplantasyon osteoporozunun tedavisi için standardize edilmiş tedavi protokollerinin mevcut olmamasıdır. Pratikte uygulanan tedavi başka nedenlerle gelişmiş olan osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçları temel almaktadır (18). Osteoporoz tespit edilen transplant alıcılarında kullanılacak birkaç grup ilaç vardır. Bunlar bifosfonatlar, kalsitonin ve estrogen gibi kemik yıkımını inhibe eden ilaçlar; florid gibi kemik yapımını stimüle eden ilaçlar; ve testosteron ve D vitamini analogları gibi etki mekanizması iyi bilinmeyenlerdir. Literatürde renal transplantasyondan sonra görülen kemik kaybının tedavisi için kalsitonin ve bifosfonat gibi antirezorptif ajanların kullanılabilmesi öne sürülse de bu ajanların etkisi ve güvenliliği konusunda randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (17).

Posttransplant osteoporozun tedavisinde bifosfonatlar en çok ümit vaat eden ajanlardır, çünkü kortikosteroid kullanan hastalarda KMD'yi arttırıp vertebral kırık riskini azalttıkları gösterilmiştir (11, 341). Bu nedenle glukokortikoid osteoporozunda bifosfonatlar ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (18). Ancak bu görüşün bifosfonatların renal transplantasyondan sonra kullanımları konusunda prensiplerin geliştirilmesi için sistematik klinik çalışmalarla desteklenmesi gereklidir (410).

Son zamanlarda bifosfonatların posttransplant osteoporozunun tedavisinde kullanımlarını araştırmaya başlayan gruplar olmuştur. Fan S ve arkadaşları transplantasyondan hemen sonra ve 1 ay sonra uygulanan toplam 2 doz IV pamidronat'ın etkin antirezorptif ajan olarak renal transplantasyondan sonraki ilk 1 yıl süresince lomber ve femoral kemik kaybını önlediğini göstermişlerdir (324). Grotz W ve arkadaşlarının yürüttüğü başka bir randomize çalışmada ibandronat tedavisinin ilk posttransplant yılında kemik kaybını önleyebildiği tespit edilmiştir. Transplantasyondan hemen önce ve 3, 6, ve 9 ay sonra verilen intravenöz ibandronat ile lomber omurga ve proksimal femurda kemik kaybı neredeyse tamamen önlenmiştir. Bir yıllık tedaviden sonra lomber KMD değişikliği % -0.9 ± 6.1 , femur boynunda % 0.5 ± 5.2 , midfemoral şaftta ise % 2.7 ± 12.2 olarak saptanmıştır. Aynı ölçümler bifosfonat tedavisi almayan kontrol grubunda anlamlı derecede daha fazla kemik kaybını göstermişlerdir. Ayrıca ibandronat tedavisi alan grupta

1 yıllık takip süresince greft alıcıların % 17.5’de vertebral deformite, % 5’de de periferik fraktür ortaya çıkmıştır. Oysa kontrol grubunda vertebral deformite prevalansı % 30 oranı ile anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (15).

Kovac ve arkadaşlarının bir çalışmasında alendronat, kalsitriol ve kalsiyum karbonat tedavisinin erken posttransplant dönemde (ilk 6 ayda) yan lomber omurgada kemik kaybını önlemekle kalmayıp aynı zamanda KMD’de % 6.3 ± 6.5 oranında istatistiksel olarak anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca PTH seviyelerinde düşme de saptanmıştır. Böylece alendronat ile tedavinin normal greft fonksiyonu ve düşük KMD ölçümleri olan hastalarda güvenli ve etkili olduğu, bu tedavinin transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda KMD’yi koruduğu ve hatta arttırdığına karar verilmiştir. Aynı çalışmada bu dönemde sadece kalsiyum ve kalsitriol’den oluşan takviyenin PTH seviyesini azalttığı, ancak kemik kaybını önlemekte etkili olmadığı ve yan lomber KMD değerlerinde % 5.8 ± 5.4 oranında azalma ile sonuçlandığı da gösterilmiştir. Bu araştırmada tedavi süresince idrar Ca atılımı alendronat grubunda diğer gruba göre daha düşük saptanmıştır (325). Son zamanlarda Haas ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, yeni jenerasyon bifosfonatlardan zolendronik asitin renal transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde trabeküler kemiğin kalsiyum içeriği ve KMD üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bunun için hastaların kemik biyopsi örneklerinde KMDD (kemik mineral yoğunluk dağılımı) ölçülerek renal osteodistrofinin farklı tiplerinin ve kemik hacmi ve mineralizasyon derecesindeki değişikliklerin ayırımı yapılmıştır. Günde 1000 mg Ca sitrat ve renal transplantasyondan hemen sonra ve 3 ay sonra olmak üzere toplam 2 kez IV zolendronat infüzyonu kullanan greft alıcılarında transplantasyondan sonraki ilk 6 ayda ortalama trabeküler kalsiyum konsantrasyonunun artarak posttransplant femoral kemik kaybının önlendiği gösterilmiştir. Osteoid yüzeyinde % 39’luk artış saptanırken aynı zamanda lomber omurga KMD’de ise % 31’lik artış saptanmıştır. Çalışma kalsiyum içeriğinin artışı ile desteklenmiştir. Başlangıçta gözlenen yüksek döngülü kemik hastalığının tedavi sonucunda düzeldiği görülmüştür ve serolojik belirteçlerden kemik yapımını gösteren osteokalsin ve kemik yıkımı belirteci olan tip I kolajen peptit seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, tedavi öncesi normalden yüksek olan PTH seviyelerinin tedavi sonucunda hala normalin üzerinde kalmakla birlikte anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir. Özetle, bu çalışmada zolendronatın posttransplant kullanımında sadece kemik mineralizasyonunda artış sağlamakla kalmayıp, yüksek steroid dozu kullanımına rağmen trabeküler kalsiyum içeriğini arttırdığı ve trabeküler kemiği stabilize ettiği

gösterilmiştir. Sadece kalsiyum sitrat kullanan kontrol grubunda ise 6 ay sonra lomber ve femoral kemik kitlesinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Bu grupta da yüksek kemik döngü belirteçlerin ve PTH düzeylerinde düşme gözlenmiş ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır (349). Arlen DJ ve arkadaşlarının bir araştırmasında renal transplantasyondan 10.4±5.3 ay sonra başlanan 1 yıllık siklik etidronat kullanımı ile de KMD'de özellikle trabeküler kemik bölgelerinde anlamlı artış rapor edilmiştir. Lomber kemik kitlesi % 4.3±6.1, femur trokanter KMD değeri ise % 10.3±11.9 oranında artmıştır (14).

Bifosfonatların renal transplantasyondan daha uzun dönem sonra da KMD kaybını önleyebildiği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Torregrosa JV ve arkadaşları renal transplantasyondan 12 ile 24 ay arasında başlayıp 1 yıl süreyle renal greft alıcısı olan 14 hastaya günde 10 mg alendronat, 800 IU vitamin D (kolekalsiferol) ve 2.5 gr CaCO₃ takviyesi ile tedavi vermişler, 12 hastayı ise sadece vitamin D ve CaCO₃ ile takip etmişlerdir. 6 aylık takipten sonra alendronat kullanan grupta lomber vertebra mineral yoğunluğunda, kontrol grupta ise femoral kemik kitlesinde anlamlı derecede artış saptanmıştır. Altı ay daha geçince yerleşmiş osteoporozu olan hastalarda alendronat tedavisinin lomber omurga ve femoral boyun KMD değerlerinde anlamlı artış (sırasıyla % 4.3 ve % 10.3) sağladığı gösterilmiştir. Her iki grupta da çalışma başında normalden yüksek olan PTH düzeylerinin 1 yıllık takipten sonra alendronat grubunda anlamlı düzeyde olmasa da daha da yükseldiği, kontrol grubunda ise azaldığı saptanmıştır. Aynı süre içinde sadece vitamin D ve Ca kullananlarda lomber ve femoral kemik mineral yoğunluğunda artış sırasıyla % 0.55±5.30 ve % 2.2±5.7 oranında ortaya çıkmıştır. Alendronat tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı, tek yan etkinin zayıf sindirim toleransı olduğu ve alendronatın yeni haftalık kullanım şekli ile düzeltilebileceği bildirilmiştir (86). Cruz DN ve arkadaşları da osteoporoz ve yüksek kemik döngüsü saptanan geç dönem renal greft alıcılarını günde 10 mg alendronat tedavisi ile 1 yıl izlemişler ve bu sürenin sonunda lomber kemik kitlesinde % 3.4±0.6, toplam femur KMD'de ise % 1.6±0.6 oranında anlamlı derecede artış saptamışlardır (13). Giannini ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada transplantasyondan ortalama 61.2 ay sonra renal greft alıcılarında kemik kitle kaybının devam ettiği saptanmıştır. Hastalar 1 yıl süreyle günde 10 mg alendronat, 0.50 mikrogram kalsitriol ve 500 mg CaCO₃ ile tedavi edilmiş ve bu sürenin sonunda lomber KMD değerlerinde % 5.0±4.4 oranında, femur boynu KMD'de % 4.5±4.9 oranında, toplam femur KMD'de ise % 3.9±2.8 oranında

anlamli derecede artiş gözlenmiştir (12). Grotz WH ve arkadaşları klodronat ile 12 aylık siklik tedavinin renal transplantasyondan uzun dönem sonra belgelenmiş osteopenisi olan greft alıcıların lomber kemik mineral yoğunluğunda artiş sağladığını ancak proksimal femurda kemik kitlesini etkilemediğini göstermişlerdir (16). Bu veriler bifosfonatların kemik kaybının hızlı olmadığı ve glukokortikoid dozlarının düşük olduğu dönemde de kemik kitlesini arttırdığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda Grotz WH ve arkadaşlarının araştırması ile uyumlu olarak alendronat ile 6 aylık tedaviden sonra PA-lomber T- ve Z- skorlarında anlamlı artiş gözlenmiştir. Kemik yoğunluğunun gram/cm² cinsinden ölçüldüğünde PA- lomber değerlerde % 3.95 oranında, lateral lomber kemik mineral yoğunluğunda ise % 10.34 oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede artiş saptanmıştır. Bu bulgular renal transplantasyondan 5.5 yıl sonra haftada 70 mg alendronat yanı sıra günde 400 IU inaktif D- vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum ile 6 aylık tedavinin geç dönem greft alıcılarında lomber vertebra kemik kitlesinde artiş ile sonuçlandığını göstermektedir ve literatür ile uyumludur. Anterizeroptif ajanlar ile KMD değişimleri genellikle lomber vertebra veya kalça trokanterinde ölçülür, çünkü bu bölgelerin yanıt verme olasılıkları en fazladır (69). Bizim çalışmamızda da kalsiyum ve D- vitamini ile birlikte alınan 6 aylık alendronat tedavisinin lomber KMD'yi anlamlı düzeyde arttırmış ancak femur Ward's üçgeninde kemik kitlesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkisi gözlenememiştir. Alendronat tedavisi femoral kemik kitle kaybının ilerlemesini önlemiş ancak bu bölgede anlamlı artişa yol açamamıştır. Fakat 6 aylık tedaviden sonra femur T- skoru -1.61±1.16'dan -1.60±1.07'ye, Z- skoru -1.20±1.00'den -0.91±1.10'a, gram/cm² cinsinden ölçümler ise % 1.82 oranında artiş göstermişlerdir. Ayrıca hastalar çeyrek değerlere göre kategorize edildiklerinde 50'ci ve 75'ci persentildeki hastaların femoral T- ve Z- skorlarının da tedaviden sonra arttığı saptanmıştır. Tedaviden sonra alınan tüm femoral KMD ölçümlerinin homojen olarak artiş gösterdikleri için korelasyon yokluğunun alendronat tedavisinin rolünü dışlamadığı şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca postmenopozal kadınların tedavisinde alendronat etkisinin araştırıldığı bir çalışmada alendronat ile tedavinin etkisinin kemik yoğunluğu üzerinde ve vertebra dışı kırıkların önlenmesinde 10 mg veya daha yüksek dozlarda, düşük dozlara göre çok daha fazla olduğu gösterilmiştir. Süngerimsi kemik oranı görece yüksek olan bölgelerde kemik kitlesinde daha büyük artişlar görülmüştür. Zaman geçtikçe de daha büyük etkiler gözlenmiştir (346). Bu sonuçlara da dayanarak çalışmamızda kontrol KMD değerlerinin 6 ay içinde alınması dolayısıyla kemik kitle değişikliklerinin KMD ölçümlerine yansımamış

olabileceği ve alendronat tedavisinin femoral kemik kitlesi üzerine net etkisinin ortaya çıkmamış olabileceği düşünülmüştür.

Bifosfonatlar kemik yıkımının güçlü birer inhibitörüdürler. Özellikle de “yüksek döngülü kemik hastalığında” faydalıdır (18). Teorik olarak düşük döngülü osteoporozu olan hastalar antirezorptif ilaçlara cevap vermezken, yüksek döngülü olanlar en güçlü cevabı verecektir (369). Bu görüş pratikte de desteklenmektedir. Postmenopozal kadınlarda haftada 70 mg alendronat ile 12 aylık tedavinin 3’cü, 6’cı ve 12’ci aylarında kemik yapım belirteçlerinden kemiğe spesifik ALP ve yıkım belirteçlerinden tip I kolajenin idrardaki N-telopeptitlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (69).

Geç dönem renal greft alıcıları üzerinde transplantasyondan ortalama 61.2 ay sonra yapılan bir araştırmada kemik döngü belirteçlerinden kemiğe spesifik ALP ve idrarda tip 1 kolajen çapraz bağlı telopeptitler normalden yüksek düzeyde bulunmuştur. Alendronat ile 12 aylık tedavi uygulanan bu hastalarda tedaviden sonra kemik yapım ve yıkım belirteçlerin seviyelerinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Böylece alendronat tedavisinin kemik döngüsünü normale döndürdüğü sonucuna varılmıştır (12). Renal transplantasyondan sonra geç dönemde yapılan başka bir çalışmada da osteoporoz ve yüksek kemik döngüsü olan greft alıcılarında 1 yıllık alendronat kullanımı ile serumda ALP, osteokalsin ve idrarda DPD ve pridinolin düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır (13).

Bizim çalışmamızda da alendronat, D- vitamini ve kalsiyum ile tedavi edilen grupta başlangıçta gözlenen yüksek döngülü kemik hastalığının tedavi sonucunda düzelme göstermiştir ve bu literatürle uyumludur (69, 325, 349). Kemik yıkım belirteçleri olan idrarda DPD ve Ca düzeylerinde anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Aynı şekilde kemik yapımının serolojik belirteçlerinden osteokalsin ve toplam ALP düzeyleri de anlamlı derecede azalma göstermiştir. Alendronat ile 6 aylık tedavi süresi kemik döngüsü açısından artmış kemik yıkımı varlığında normal düzeyde kemik yapımı olarak sonuçlanmıştır.

Araştırmamızda alendronat tedavisi alan grupta çalışmanın başında normalden yüksek olan PTH seviyelerinin 6 aylık tedaviden sonra daha da yükseldiği ortaya çıkmıştır. Literatürde bazı araştırmalarda bifosfonat tedavisinin erken posttransplant dönemde PTH düzeylerinin düşmesi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (325, 349). PTH seviyelerinde bu azalma yüksek döngülü osteopati belirteci olan PTH’nın renal transplantasyondan sonraki erken dönemde normale dönen böbrek fonksiyonlarını ifade etmesi ile açıklanmıştır. Öte yandan, renal transplantasyondan daha uzun süre sonra gerçekleştirilen araştırmalarda bifosfonat tedavisinin PTH düzeylerinde yükselme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (16, 86).

Aynı etki 1 yıllık siklik klodronat tedavisinden sonra da bildirilmiştir (16). Bu yükselme araştırmaların transplantasyondan sonra daha geç dönemde yapılmış olması sonucunda PTH'nın artık stabil düzeylere ulaşmış olduğu ve dolayısıyla erken posttransplant dönemde gözlenen hızlı azalmayı göstermediği şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır (16). Literatürde alendronat tedavisinin serum Ca konsantrasyonlarında azalma ve serum PTH konsantrasyonlarında artış ile ilişkili olduğu dolayısıyla renal transplantasyondan sonra sekonder hiperparatiroidizmin rezolüsyonunu yavaşlatabileceği veya mevcut durumu ağırlaştırabileceği vurgulanmıştır (218). Geç posttransplant dönemde yapılan araştırmalar bu görüşü desteklemektedir (86). Bizim alışmamızda da alendronat tedavisinden sonra serum Ca düzeylerinde gözlenen azalma ile PTH düzeylerindeki artış literatürle uyum içindedir.

Kalsitonin bir başka antirezorptif ilaçtır. Glukokortikoidlerin neden olduğu osteoporozun tedavisi için başarıyla kullanılmıştır (238, 354). Valero ve arkadaşları karaciğer transplantasyonlu bir hasta grubu üzerine yapılan bir çalışmada hastaların bir kısmına siklik oral etidronat vermişler, bir kısmına da siklik kalsitonin enjeksiyonu yapmışlardır. Çalışmanın sonunda vertebral KMD'de 2 grup için sırasıyla % 8.2 ve % 6.4 oranında anlamlı artış saptanmış, etidronat ve kalsitonin grupları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (411). Kokado ve arkadaşları kemik lezyonlarının transplantasyondan sonraki erken aylarda görülen artışının önlenmesi için oral kalsiyum, vitamin D ve kalsitonin önerilebileceğini ifade etmişlerdir (10). Öte yandan, Valimaki ve arkadaşları kemik iliği transplantasyonundan sonra kalsitoninin etkin olmadığını belirtmişlerdir (357).

Rodino MA ve arkadaşları literatürde transplant alıcılarında intranasal kalsitoninin etkisini değerlendiren verinin (218) ve bu ajanlarla tedavi konusunda net önerilerin olmadığını ifade etmişlerdir. Bizim taramamızda renal greft alıcılarında intranasal kalsitonin etkisini araştıran 3 çalışmaya rastlanmıştır. Bunlardan 2'sinde – Grotz WH ve arkadaşlarının (16) ve Uğur A ve arkadaşlarının (412) araştırmaları – kalsitonin siklik olarak kullanılmıştır. Nordal KP ve arkadaşlarının yürüttükleri randomize bir çalışmada ise her gün kullanılan nazal kalsitonin etkisi incelenmiştir. Renal transplantasyondan sonraki ilk yılda günde 200 IU kalsitoninle kemik kaybının önemli derecede önlendiği gösterilmiştir (356). Grotz WH ve arkadaşları KMD skoru -1.5 ve altında olan 16 renal greft alıcısını 1 yıl süreyle siklik intranasal kalsitonin ve günde 500 mg elementer kalsiyum ile tedavi etmişlerdir. Kalsitonin her 3 ayda bir 2 hafta süreyle günde 200 IU dozunda uygulanmıştır. Tedavinin sonunda hastaların lomber omurga kemik kitlesinde %

3.2 oranında anlamlı artış saptanmıştır. Aynı çalışmada 15 transplant alıcısına günde 500 mg elementer kalsiyum ve her 3 ayda bir 2 hafta süreyle günde 800 IU dozunda siklik klodronat tedavisi uygulanmıştır. Bir yıllık tedavi sonunda lomber vertebra KMD değerlerinde % 4.6 oranında anlamlı artış saptanmıştır. Bir yıl boyunca sadece günde 500 mg elementer kalsiyum alan 15 kişilik kontrol grubunda ise lomber vertebra KMD'de anlamlı derecede olmayan % 1.8'lik artış gözlenmiştir. Bir yıllık kalsiyum eşliğinde siklik klodronat tedavisi, 1 yıllık kalsitonin ile kalsiyum tedavisi ve 1 yıllık kalsiyum takviyesinin etkileri kıyaslanınca bu 3 tedavi protokolü arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Tüm gruplarda serum Ca değerleri takip sonunda azalma göstermiştir. PTH düzeylerinde ise klodronat ve kalsitonin gruplarında % 116 oranında anlamlı artış saptanmıştır. Bu çalışmada 1 yıllık siklik klodronat ve 1 yıllık siklik kalsitonin ile düşük kemik kitlesi olan renal greft alıcılarında lomber KMD'de artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır. Bu tedavi protokollerinin greft fonksiyonları üzerine zararlı etkilerinin olmadığı ancak önceden var olan sekonder hiperparatiroidizmi ağırlaştırabilecekleri gösterilmiştir (16). Uğur A ve arkadaşlarının çalışmasında renal transplantasyondan sonra geçen süreleri ortalama 33 ay olan 45 hasta 4 gruba ayrılarak gruplardan birine gınaşırı nazal kalsitonin ile günde 3 gr CaCO₃ ve 0.5 mcg kalsitriol verilmiştir. Tedavi süresi 12 ay olan çalışmanın sonunda bu grupta lomber ve femoral kemik kaybının önlendiğı ancak kalsitonin kullanımının sadece Ca ve D- vitamini kullanan gruba göre ek fayda sağlamadığını tespit etmişlerdir (412). Sonuç olarak, intranasal kalsitoninin etkisi kanıtlanamamıştır (324).

Bizim bulgularımız Grotz WH ve arkadaşlarının araştırmasıyla (16) uyumlu olarak renal transplantasyondan ortalama 5.5 yıl sonra 6 ay süreyle günde 200 IU intranasal kalsitonin, 400 IU inaktif D- vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum kullanan 26 hastanın lateral lomber omurga KMD'sinde % 3.17 oranında anlamlı artışın ortaya çıktığı şeklinde olmuştur. Altı aylık tedavi sonrasında PA- lomber T- ve Z- skorlarında artış, gram/cm² olarak ölçüldüğünde ise kemik kitlesinde % 1.18 oranında artış görülse de bu farkın anlamlı düzeyde olmadığı ortaya çıkmıştır. Aynı tedavi ile femur Ward's üçgeni KMD'sinin T- skorunda, Z- skorunda ve gram/cm² olarak ölçümlerinde azalma saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı derecede olmasa da tüm ölçüm şekillerinde tutarlı olarak azalmanın olması intranasal kalsitonin ile D- vitamini ve kalsiyum kombinasyonunun femoral kemik kitle kaybını önleyemediğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, bizim çalışmamız günde 200 IU intranasal kalsitonin, 400 IU inaktif D- vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum ile 6 aylık tedavinin geç dönem greft alıcılarında lomber

kemik mineral yoğunluğunu arttırdığını, femoral kemik kitlesinde azalmayı önlemekte ise yetersiz kaldığını ortaya çıkarmıştır. Uğur A ve arkadaşlarının kalsitoninin kemik kaybını önlemede ek katkı sağlamadığı şeklinde sonuçlanan çalışmasında kalsitonin gūnaşırı 200 IU dozunda ve siklik olarak kullanılmıştır (6 ay verilmiş, 3 ay verilmemiştir) (412). Bizim bulgularımız literatürde belirtilen kalsitoninin özellikle aksiyel lokalizasyonda kemik kitlesi üzerine olumlu etki gösterdiği görüşü ile (90) ve renal greft alıcıları (16) ve karaciğer transplant alıcıları (411) üzerinde uygulanan tedavi sonuçları ile uyumludur.

Araştırmamız kalsitonin, D- vitamini ve kalsiyum ile tedavi edilen grupta başlangıçta gözlenen yüksek döngülü kemik hastalığının tedavi sonucunda düzeldiğini göstermiştir. Kemik yıkım belirteçleri olan idrarda DPD ve Ca düzeylerinde anlamlı derecede olmasa da azalma gözlenmiştir. Aynı şekilde kemik yapımının serolojik belirteçlerinden osteokalsin ve toplam ALP düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan azalma saptanmıştır. İntranasal kalsitonin ile yapılan 6 aylık tedavi süresi kemik döngüsü açısından artmış kemik yıkımı varlığında normal düzeyde kemik yapımı olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar literatürde belirtilen kalsitonine cevabın yüksek kemik döngüsü olan hastalarda daha iyi olduğu saptaması ile uyumludur (90).

Bizim çalışmamızda kalsitonin tedavisi alan grupta da alendronat grubunda olduğu gibi çalışmanın başında normalden yüksek olan PTH seviyelerinin 6 aylık tedaviden sonra daha da yükseldiği ortaya çıkmıştır. Literatürde de renal transplantasyondan sonra nazal kalsitonin tedavisinin PTH düzeylerinde yükselme ile sonuçlandığını gösteren veriler vardır (16). Kalsitonin tedavisinin serum Ca konsantrasyonlarında anlamlı derecede azalma ile de ilişkili olduğu görülmüştür. Bizim bulgularımız da literatür ile uyumlu olarak kalsitonin tedavisinin serum Ca düzeylerini anlamlı derecede düşürdüğü gözlenmiştir. Çalışmamızda ayrıca serum albumin seviyelerinin de 6 aylık kalsitonin tedavisinden sonra anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir.

Kalsiyum ve vitamin D transplantasyon osteoporozunun önlenmesinde temel maddelerdir. Leidig- Bruckner G ve arkadaşları KMD'de azalmanın düşük kalsiyum alımı ile (özellikle süt ve ürünlerinden) ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak aşırı kalsiyum takviyesi PTH sekresyonunu baskılayarak kemiğin doğal döngüsünü yavaşlatacağı da belirtilmiştir. Böylece ortaya çıkan fosilize kemikte mikrofraktür riskinin ortaya çıktığı ifade edilmiştir (306).

Renal transplantasyondan sonra farklı zamanlarda aktif vitamin D metabolitlerinin suboptimal düzeyleri saptanmıştır (270, 281, 282) ve kemik kaybına katkıda bulunuyor olabileceği öne sürülmüştür (310). De Sevaux ve arkadaşları bir çalışmalarında vitamin D

metabolizmasının renal transplantasyondan 2 yıl gibi uzun bir süre için bozuk kaldığını saptamışlardır (227, 353). Şu anda kabul gören yaklaşım solid organ transplantasyonundan sonra 25OH D3 seviyesini normal değerlerin üst sınırında tutmaktır. Dolayısıyla renal transplantasyondan sonra erken dönemde görülen kemik kaybının önlenmesinde vitamin D takviyesinin değerli olabileceği düşünülmektedir (310). Torres A ve arkadaşları da renal transplantasyondan sonraki ilk 6-12 ayda görülen kemik kaybının önlenmesi için D-vitamini ve Ca takviyesinin önerilebileceğinden bahsetmişlerdir (186). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Gomez Alonso C ve arkadaşları 87 renal transplant alıcısını incelemişlerdir. Sekonder hiperparatiroidizm ve osteoporozun önlenmesi için normal kalsitriol seviyesine ilave olarak 25(OH)D düzeyinin 40 ng/ml'den de yüksek tutulmasının uygun olduğunu oysa renal transplantasyondan sonra alıcıların sadece % 11.5'de 30 ng/ml'den yüksek tespit edildiğini bildirmişlerdir (413).

Renal transplant alıcılarında kalsitriolün etkisi hakkında verilerin çok yetersiz olduğu ve bu ajanla tedavi konusunda net önerilerin olmadığı vurgulanmıştır (55). De Sevaux ve arkadaşlarının yürüttüğü bir prospektif çalışmada renal transplantasyondan hemen sonra 6 ay süreyle 65 greft alıcısına düşük doz aktif D vitamini (günde 0.25 microgram 1 α hidroksivitamin D) ve günde 1000 mg elementer kalsiyum ile lomber omurga ve proksimal femurda kemik kaybının kısmen önlendiği ve bu tedavinin güvenle kullanılabilmesi gösterilmiştir. Altıncı ayın sonunda lomber KMD değerlerinde % 2.5 \pm 5.2, toplam femoral KMD'de ise % 0.8 \pm 5.2 azalma saptanmıştır. Femur Ward's üçgeni KMD değerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Aynı ölçümler Ca ve D vitamini kullanmayan 45 greft alıcısında anlamlı derecede daha fazla azalmalar göstermiştir- lomber KMD için % 5 \pm 4.7, femur KMD için % 4 \pm 6 oranında. Çalışma başlangıcında normalden yüksek olan PTH düzeylerinin çalışma sonunda yine normalden yüksek kalmakla birlikte anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. İdrar Ca ölçümlerinde de azalma, serum ALP düzeylerinde ise normal sınırlarda kalmakla birlikte anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Ca ve D vitamini kullananların % 9'da hiperkalsemi saptanmış ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (353). Talalaj ve arkadaşları renal transplantasyondan sonra ilk yılda günde 40 mikrogram 25 OH vitamin D ile 3000 mg kalsiyum karbonatın kemik kaybını kısmen önlediğini göstermişlerdir (360). Ancak bu çalışmada kullanılmış olan yüksek dozların sonucunda şiddetli yükselme gösterebilecek olan idrar- Ca düzeyleri hakkında bilgi verilmemiştir. El-Agroudi ve arkadaşları da 40 hastada renal transplantasyondan sonraki 1 yılda ortaya çıkan kemik kaybının günde 0.5 microgram alfalcidol ve 500 mg CaCO₃ kullanarak önlenebileceğini, alfalcidol

kullanımının güvenli olduğu ve iyi tolere edildiğini saptamışlardır. Tedavi sonrasında lomber KMD'de % 2.1, femoral KMD'de % 1.8, ön kol KMD'de ise % 3.2 oranında artış saptanmış; PTH seviyesinde de anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (361). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Torres ve arkadaşları 45 erken dönem transplant alıcısının 1 yıllık düşük doz kalsiyum takviyesi (günde 500 mg) ve 3 aylık intermitan (gün aşırı) kalsitriol ile proksimal femurda kemik kaybının güvenle önlendiğini göstermişlerdir. Çalışmada 3'cü ay ve 12'ci ay KMD değişiklikleri sırasıyla % 0.04 ± 3.3 ve % 0.32 ± 4.8 olarak saptanmıştır. Hastaların % 4.4'de 3'cü ayın sonunda hiperkalsemi saptanmıştır. Çalışma başında normalden yüksek olan PTH düzeylerinin 3 ay sonra anlamlı derecede azalma gösterip normal seviyelere ulaştığı gözlenmiştir (362). Yine son zamanlarda Torregrosa JV ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada 12 renal greft alıcısı renal transplantasyondan 12 ile 24 aylar arasında başlayıp 1 yıl süreyle günde 800 IU vitamin D (kolekalsiferol) ve 2.5 gr CaCO₃ ile takip edilmişlerdir. Altıncı ayın sonunda femoral kemik kitlesinde anlamlı derecede artış saptanmıştır. Bir yıllık takipten sonra ise lomber ve femoral kemik mineral yoğunluğunda artış sırasıyla % 0.55 ± 5.30 ve % 2.2 ± 5.7 oranında olmuştur. Başlangıçta normalden yüksek olan PTH düzeylerinin 1 yıllık takipten sonra azaldığı saptanmıştır (86). Uğur A ve arkadaşları da renal transplantasyondan ortalama 3 yıl sonra 1 yıl süreyle günde 3 gr CaCO₃ ve 0.5 mcg kalsitriol kullanan greft alıcılarında lomber ve femoral kemik kaybının önlendiğini saptamışlardır (412). Giannini ve arkadaşlarının bir çalışmasında daha geç dönem renal greft alıcılarında (transplantasyondan ortalama 61.2 ay sonra) 1 yıl süreyle günde 0.50 microgram kalsitriol ve 500 mg CaCO₃ takviyesinin etkileri özetlenmiştir. Takip süresinin sonunda lomber vertebra ve femur KMD değerlerinde anlamlı düzeyde kemik kaybı saptanmamıştır. Çalışma başında normalden yüksek olan kemik yapım (serumda kemiğe spesifik ALP) ve yıkım (idrarda tip 1 kolajen çapraz bağlı telopeptitler) belirteçlerinin düzeylerinde 1 yıllık dönemin sonunda anlamlı derecede olmayan azalma saptanmıştır (12).

Ca ve vitamin D kullanımının posttransplant kemik kaybını önlemekte etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (172, 350, 351). Kovac ve arkadaşlarının bir çalışmasında kalsitriol ve kalsiyum karbonat takviyesinin erken posttransplant dönemde (ilk 6 ayda) PTH seviyesini azalttığı, ancak kemik kaybını önlemekte etkili olmadığı ve yan lomber KMD değerlerinin % 5.8 ± 5.4 oranında azaldığı gösterilmiştir (325). Cueto-Manzano AM ve arkadaşları renal transplantasyondan sonra geç dönemde de 1,25 dihidroksivitamin D₃ ve kalsiyum karbonat kullanımı ile aşikar osteoklast baskılanması ve trabeküler kemik yıkımında yavaşlama saptamışlar ancak kemik kitlesinde normalleşme

elde edememişlerdir (358). Negri AL ve arkadaşları transplantasyondan sonra sadece Ca ve D- vitamini takviyesinin kırık riskini azaltmadığını vurgulamışlardır (403). En son yayınlanan Wissing K Martin ve arkadaşlarının çalışmasında 1'ci posttransplant yılda günde 400 mg Ca ve aylık 25 000 IU vitamin D ile 1 yıllık takviyenin düşük doz steroid kullanan 90 renal greft alıcısında kemik kaybını önleyemediği gösterilmiştir (414).

Bizim çalışmamızda renal transplantasyondan ortalama 5.5 yıl sonra 6 ay süreyle 400 IU inaktif D- vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum kullanımının greft alıcıların KMD değerleri üzerinde ne lomber ne de femoral bölgede anlamlı değişikliğe yol açmadığı ortaya çıkmıştır. Ancak PA- lomber T- skoru, Z- skoru ve gram/cm² olarak ölçümlerinde anlamlı derecede olmasa da % 1.05 oranında artışa; lateral lomber T- skoru, Z- skoru ve gram/cm² ölçümlerinde ise % 1.35 oranında azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Femur Ward's üçgeni üzerinde her hangi bir etkisi saptanamamıştır. Böylece bizim çalışmamız geç dönem renal greft alıcılarında 6 aylık inaktif D- vitamini ve kalsiyum takviyesinin lomber ve femoral kemik kitlesini arttırmadığı ancak kemik kaybının ilerlemesini kısmen önlediği şeklinde sonuçlanmıştır ve bu da literatürle uyumludur (353, 358).

Çalışmamızda günde 400 IU inaktif D- vitamini ve 600 mg elementer Ca ile 6 ay süreyle takip edilen 25 renal greft alıcısında kemik döngü belirteçlerin düzeylerinde azalma saptanmıştır. Kemik yapım belirteci olan serum osteokalsin ve yıkım belirteci olan idrarda DPD seviyelerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmuştur. Ancak buna rağmen çalışmanın başında var olan yüksek kemik döngü hızının 6 ay sonra da devam ettiği gözlenmiştir. Bizim bulgularımız literatürle uyumludur. Literatürde de renal transplantasyondan uzun dönem sonra aktif D- vitamini ve CaCO₃ kullanımının kemik yıkımında yavaşlama ile sonuçlandığı bildirilmiştir (358). Transplantasyondan 5 yıl sonra 12 ay süreyle kalsitriol ve CaCO₃ ile izlenen renal greft alıcılarında kemik yapım belirteçlerinden kemiğe spesifik ALP ve yıkım belirteçlerinden idrarda tip 1 kolajen çapraz bağlı N-telopeptit seviyeleri anlamlı derecede olmasa da azalmıştır (12). Bizim bulgularımız literatürle uyum içinde olmakla birlikte ilave olarak kemik döngü hızındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğunu göstermiştir. Kalsiyum ve aktif D- vitaminin renal transplantasyondan sonra etkilerini inceleyen mevcut çalışmalarda takipler serum Ca ve ALP seviyelerinde anlamlı olmayan artışla sonuçlanmıştır (325, 353). Bizim çalışmamızda ise 6 aylık inaktif D- vitamini ve Ca kullanımı bu iki parametrede azalmaya yol açmıştır. Açlık idrar- Ca düzeyleri ise literatürle uyumlu olarak anlamlı olmayan artış göstermiştir (353). Çok sayıda çalışmada renal transplantasyondan sonra erken dönemde

aktif D- vitamini ve Ca kullanımı sonucunda PTH seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma bildirilmiştir (325, 353, 361, 362, 414) Transplantasyondan daha uzun süre sonra yapılan bir çalışmada ise bu azalmanın anlamlı derecede olmadığı görülmüştür (86). Posttransplant sürelerinin ortalama 5.5 yıl olduğu bizim çalışmamızda Ca ile birlikte PTH konsantrasyonlarını etkilediği bilinen vitamin D analoglarının kullanılmasına rağmen 6 aylık takip sonucunda başlangıçta normalden yüksek olan PTH düzeyleri daha da yükselmiştir.

Genel hasta grubumuzda tedaviden sonra sadece PA- lomber KMD T- ve Z- skorlarında anlamlı derecede artış saptanmıştır. Literatürde bifosfonatların transplantasyondan uzun dönem sonra lomber omurga KMD değerlerini arttırdığı ancak femur üzerine etkisinin olmadığı öne sürülmüştür (216). Kalsitoninin de özellikle aksiyel lokalizasyonda kemik kitlesi üzerine olumlu etki gösterdiği vurgulanmıştır (16, 90, 411). Bunlar göz önünde bulundurulunca sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak yorumlanmıştır.

Kırık oranlarında azalma osteoporozda en fazla önem taşıyan klinik son noktadır ve KMD ve biyokimyasal belirteçlerdeki iyileşmelerin kırık riskinde azalmalar ile korele olduğu gösterilmiştir (69). Osteoporozun biyokimyasal belirteçleri ile hızlı kemik kaybının saptanması yanı sıra tedavinin monitorizasyonu da mümkündür. Belirteçlerin tedaviye cevaben hızlı ve önemli miktarda değişiklik gösterdikleri ve antirezorptif ajanlarla üç aylık tedavi sonrası değişimleri KMD’de 24 ay sonra oluşabilecek değişimi öngörebileceği öne sürülmüştür (4). 1 yıllık HRT veya kalsiyum takviyesinden sonra ise N telopeptidleri ve osteokalsinin omurgada KMD değişikliklerinin en hassas prediktörleri olduğu gösterilmiştir (370). Biyokimyasal belirteçlerin takibi ile fraktür oluşumunun önlenmesi için tedavide gerekirse değişiklik yapılabilir.

Genel hasta grubumuzda tedaviye başlamadan önce yüksek olan kemik yapım ve yıkım belirteçleri seviyelerinin antirezorptif tedaviyle veya olmaksızın Ca ve inaktif D- vitamininin 6 aylık kullanımı sonucunda azaldığı saptanmıştır. Kemik yapımını gösteren serum osteokalsin ve ALP seviyelerinde azalma anlamlı düzeydeyken, yıkımı ifade eden idrarda DPD ve Ca düzeylerinde azalmanın anlamlılık derecesinde olmadığı görülmüştür. Başlangıçta yüksek yapım ve yıkım özellikleri gösteren kemik döngüsü tedavi sonunda artmış yıkım varlığında normal kemik yapımı şekline dönüşmüştür. Antirezorptif tedaviyle veya olmaksızın D- vitamini ve kalsiyum kullanan tüm hasta grubumuzda tedavi serum Ca düzeylerinde anlamlılık derecesinde azalma ile sonuçlanmıştır. Tüm hastalarımızın PTH seviyelerini etkileyen D- vitamini analogları kullanmasına rağmen başta yüksek olan PTH

düzeyleri daha da artmıştır. Hastalarımızın serum albumin seviyelerinde 6 aylık takip döneminden sonra anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır.

Literatürde mevcut olan ve antirezorptif medikasyonun etkisini araştıran sınırlı sayıda kontrollü çalışmalarda az sayıda denek kullanılmıştır. Bifosfonatların etkisinin en yüksek sayıda hastanın incelendiği kontrollü çalışma Cruz ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür (13). Bu çalışmada 29 renal transplant alıcısına alendronat tedavisi verilmiş ve 29 hastadan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kalsitonin etkisini araştıran en kapsamlı çalışma ise Grotz ve arkadaşlarının 16 renal transplantasyonlu hasta grubunda yaptıkları incelemidir (16). Öte yandan, literatürde yerleşmiş ostoporozu olan renal greft alıcılarında bifosfonat ile kalsitoninin etkisini karşılaştıran çalışmanın eksikliği vurgulanmıştır (211). Şu ana kadar sadece Grotz ve arkadaşlarının böyle bir araştırması mevcuttur (16). Bu çalışmada 15 renal greft alıcıdan oluşan bir grup 12 ay süreyle siklik oral klodronat ve kalsiyum, 16 kişiden oluşan ikinci grup siklik nazal kalsitonin ve oral kalsiyum, 15 kişilik bir grup da sadece oral kalsiyum ile izlenmiştir. Çalışmanın sonunda 12 aylık siklik klodronat ve kalsitonin tedavisinin lomber KMD değerlerinde anlamlı artışa yol açtığı ancak tedavi grupları arasında KMD değişikliklerinin anlamlı olmadığı ortaya çıkmıştır. Ayrıca PTH düzeyleri üzerine etki ettiği bilinen D- vitamini analoglarının kullanılmadığı bu tedavi protokolleri ile önceden var olan sekonder hiperparatiroidizmin ağırla olduğu gözlenmiştir. Az sayıda hastanın araştırılmış olması Grotz ve arkadaşlarının çalışmasının da yetersizliği olmuştur.

Bu kapsamda bizim çalışmamız renal greft alıcılarında antirezorptif ajanlardan kalsitonin ve bifosfonatın ostoporozu tedavi edici etkileri ile kalsiyum ve D vitamini takviyesinin etkilerini araştıran ve bu 3 protokolünü karşılaştıran ilk geniş kapsamlı, prospektif, randomize araştırma olmaktadır. Bizim çalışmamızdaki diğer yenilikler intermitan değil de devamlı 6 aylık tedavi etkilerinin araştırılmış olması, yaklaşık 2 misli daha büyük hasta gruplarının incelenmiş olması yanı sıra tüm hastalara kalsiyum ile birlikte D- vitamini takviyesi yapılarak bu maddelerin eksikliğinden kaynaklanabilecek kemik kaybını bertaraf edip transplantasyona özgü kemik bozukluklarının araştırılmış olmasıdır. Ayrıca başarılı transplantasyondan sonra saatler içinde nakledilen böbreğin kalsitriol sentezlemeye başladığı göz önüne alınarak araştırmamızda inaktif D-vitamini kullanılmış olması da bir ilktir. Bunlar yanı sıra bizim çalışmamızda ilk kez renal transplant alıcılarında alendronatın haftalık kullanım şeklinin etkileri ve yan etkileri araştırılmıştır.

Bizim bulgularımız Grotz ve arkadaşlarının (16) sonuçları ile uyumlu olarak alendronat ile kalsitoninin lomber KMD değerlerini anlamlı düzeyde arttırdığı, Ca ve D- vitamini takviyesinin ise kemik kitlesi üzerine anlamlı etki göstermediği şeklinde olmuştur. Ancak çalışmamız Ca ve D- vitamini kullanan greft alıcılarında kemik yıkım ve yapımının anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir. Ayrıca araştırmamızda alendronat tedavisinin femur KMD değerleri üzerinde anlamlı derecede olmasa da tüm ölçümlerde olumlu etkisinin olduğu, oysa nazal kalsitonin tedavisinin aksine kemik kitlesinde azalma ile sonuçlandığı görülmüştür. Kalsitonin tedavisinin kemik döngüsü üzerindeki etkileri de anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulunca çalışmamızda alendronat tedavisinin nazal kalsitonin tedavisine göre daha etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Grotz ve arkadaşlarının kontrollü prospektif çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmada da tüm gruplarda tedavi öncesi yüksek olan PTH düzeylerinin tedaviden sonra daha da yükseldiği ortaya çıkmıştır. Ancak Grotz ve arkadaşlarının araştırmasından farklı olarak bizim tüm hastalarımız D- vitamini de kullanmıştır ve bu ajanın PTH seviyesindeki yükselmeyi önleyemediği saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda geç dönem renal greft alıcılarında yüksek kemik kaybı prevalansının ve yüksek kemik döngü hızının baskın olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımız Cruz DN ve arkadaşlarının (11) renal transplantasyondan sonra uzun dönemde devam eden kemik kaybının yüksek kemik döngüsü ile ilişkili olduğu doğrultusunda tespitlerini desteklemektedir. Bu durum da renal transplantasyondan sonra geç dönemde devam eden kemik kaybının önlenmesi ve tedavisi amacıyla antirezorptif ajan kullanımı için güçlü bir dayanak oluşturmaktadır. Ayrıca geç dönem greft alıcılarında kemik döngü belirteçlerinin düzeyleri kemik kaybı açısından risk altında olan hastaların belirlenmesinde faydalı olabilir.

Çalışmamızın diğer bir çarpıcı sonucu da geç dönem renal greft alıcılarında 6 aylık antirezorptif tedavinin yüksek kemik döngü hızında azalmaya neden olmuş olmasıdır. Her ne kadar bu azalma bifosfonat kullananlarda anlamlı derecedeyken, kalsitonin kullananlarda anlamlılık düzeyine ulaşamamışsa da bu bulgumuz da geç dönem greft alıcılarında saptanan kemik kaybının tedavisi için antirezorptif ajan ve özellikle bifosfonat kullanımı için güçlü bir destek olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamız bifosfonat tedavisinin uzun dönem renal transplant alıcılarında kemik kaybını tedavi eden en etkili ajan olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek kemik döngü hızı olan renal greft alıcılarında 6 aylık alendronat kullanımı ile hem kemik döngü hızının hem de kemik kaybının azaldığı

görülmüştür. Ancak kemik döngü hızı yüksek olmayan alıcılarda bifosfonatların nasıl bir etki göstereceği hala araştırılması gereken bir konudur. Ayrıca en son yayınlanan araştırmalardan birinde özellikle 3 yıldan uzun süre kullanılan bifosfonatların kortikal ve trabeküler kemik elastikiyetini olumsuz etkileyebileceği öne sürülmüştür (415). Dolayısıyla bifosfonatların uzun dönem etkileri ve fraktür insidansı üzerinde etkileri de araştırılması gereken konulardır.

Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri vitamin D tedavisinin sık görülen yan etkileridir ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. Literatürde aktif D- vitamini ve Ca kullanımı ile renal greft alıcılarında ortaya çıkan hiperkalsemi oranı % 4.4 (362) ile % 9 arasında bildirilmiştir ve bu oran da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (353). Günde 3 gr CaCO₃ ve 0.5 mcg kalsitriol kullananlarda ise % 20 oranında hiperkalsiüri saptanmıştır (412). Ancak de Sevaux RGL ve arkadaşları aktif D vitamini günde 0.25 mikrogram gibi düşük dozda kullanılırsa hiperkalsemi riskinin minimal olduğunu öne sürmüşlerdir. Yine de tedavi süresince serum ve idrar kalsiyumunun sık monitorizasyonu gerektiğini vurgulamışlardır (353). Bizim çalışmamızda 6 ay süreyle alendronat ile birlikte günde 400 IU inaktif D- vitamini ve 500 mg Ca kullanan 25 renal transplant alıcının hiç birinde (% 0), kalsitonin ile inaktif D- vitamini ve Ca kullanan 26 alıcının bir tanesinde (% 3.85), sadece inaktif D- vitamini ve Ca kullanan 25 alıcıdan ikisinde (% 8) hiperkalsemi gelişmiştir. Hiperkalsemi gelişen hastaların oranları istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Literatürde bifosfonatlardan pamidronat ile renal transplantasyondan hemen sonra uygulanan tedavi grubunda % 15.38 oranında rejeksiyon geliştiği bildirilmiştir (324). İbandronat ile 1 yıllık tedavi alan erken dönem greft alıcılarında ise rejeksiyon oranının % 27.5 olduğu görülmüştür (15). Ancak bu oran ibandronat tedavisi almayan aynı dönem greft alıcılarında % 55 olup 2 kat daha yüksek saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda 6 aylık alendronat ile birlikte inaktif D- vitamini ve Ca kullanan geç dönem greft alıcılarının hiç birinde (% 0) rejeksiyon saptanmamıştır. Çalışmamızda ayrıca alendronatın yeni haftada bir kullanım şeklinin renal transplant alıcıların sadece % 8'de tedavinin kesilmesini gerektirmeyen kısa süreli gastrointestinal irritasyona neden olduğu ve rahat tolere edildiği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Tanacı N ve arkadaşları 43 osteoporotik renal transplant alıcısına 1 yıl süreyle 1.25-dihidroksivitamin D₃ tedavisi uygulamışlar ve bu tedaviden sonra akut rejeksiyon ataklarının azaldığını saptamışlardır (416). Bizim araştırmamızda inaktif D- vitamini ve Ca takviyesi kullanan transplant

alıcıların da hiç birinde (% 0) rejeksiyon gelişmemiştir. Kalsitoninle birlikte inaktif D-vitamini ve Ca kullanan 26 hastamızdan ise bir tanesinde (% 3.85) rejeksiyon ortaya çıkmıştır. Kalsitonin grubunda ayrıca 2 hastada tedavi süresince kalçada gelişen AVN saptanmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda yer alan medikal ajanların ve dozlarının renal transplant alıcıları için kolay kullanılır ve düşük yan etki insidansı nedeniyle güvenilir oldukları ortaya çıkmıştır.

Araştırmamız renal transplantasyondan 5.5 yıl sonra bifosfonat ve kalsitonin ile antirezorptif tedavinin olduğu gibi Ca ve inaktif D- vitamini takviyesinin de güvenli ve kolay uygulanır olduğu, greft fonksiyonları üzerinde zararlı etkilerinin olmadığı, ancak önceden var olan sekonder hiperparatiroidizmi ağırlaştırabileceğini göstermiştir.

Bizim araştırmamızda ilaçların özellikle femoral kemik kitlesi üzerinde net etkisi ortaya çıkmamış olabilir. Tedavi sürelerinin 6 ay olması nedeniyle kontrol KMD değerlerinin 6 ay içinde alınmış olması çalışmamızın bir limitasyonu olabilir. Bilindiği gibi KMD'de değişiklikler 1 yıl sonra netleşmektedir dolayısıyla altı ayda kemik kitlesinde ortaya çıkan değişiklikler KMD ölçümlerine yansımamış olabilir. Tedavi sürelerinin uzatılması durumunda femur kemik mineral yoğunluğu üzerinde anlamlı etkisi saptanamayan tedavi protokollerinin sonuçları daha net olarak değerlendirilebilir. Bu konuda daha uzun takip dönemi olan prospektif klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sosyal etkileşme alanında yer alan tüm hastaların karşılaştığı sorunlar 6 kategoriye sınıflandırılabilir:

- 1- İlacın alımının zorlaştırılması.
- 2- İlacın yerine başka muadil ilaç alabilme.
- 3- İlacı hiçbir şekilde almama.
- 4- İlacı ücretli alabilme.
- 5- İlacı gecikmeyle alabilme.
- 6- İlacı yetersiz miktarda alabilme; (Bkz. Tablo 4.27).

Genel hasta grubunda en sık (hastaların % 61.85'inde) ortaya çıkan sorun olan ilacın alımının zorlaştırılması hastaların karşısına 4 şekilde ortaya çıkmıştır: ilacın sadece anlaşmalı eczanelerden temin edilebilmesi, yazılan her reçete için tek kutu ilaç verme, her yıl raporun yenilenmesinin talep edilmesi ve ilacın her doktora yazdırılamaması.

İlaçları her eczaneden alamamak hastaların en sık belirttiği şikayet olmuştur ve hastaların % 55.26'sı tarafından dile getirilmiştir. Bu durum emekli sandığı veya özel kurumlu hastalarda sorun teşkil etmezken özellikle Yeşil Kartlı, SSK'lı ve BAĞ-KUR'lu hastaları oldukça zorlamıştır. Bizim araştırmamızın çarpıcı bir sonucu anlaşmalı eczanelerin sayıca az olduğunu, bulunanların da hastaların ikamet ettiği bölgeden uzakta olduğunu tespit etmek olmuştur. 16 Şubat 2005 tarihinde Türk Eczacılar Birliği ve Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı Sosyal Sigortalar Kurumu arasında imzalanan protokol neticesinde anlaşmalı sivil eczaneler de SSK mensubu ve bakmakla yükümlü olduğu hastaların reçetelerini karşılayabilir olabilmıştır. Bu tarihten itibaren SSK'lı hastaların karşısına çıkan bu sorun çözümlenmiştir. Ancak BAĞ-KUR'lu ve Yeşil Kartlı hastalar ilaçlarını hala kısıtlı sayıda ve ikamet ettikleri bölgeden uzak bulunan anlaşmalı eczanelerden temin edebildiklerini ifade etmektedir. Bunun için özellikle Yeşil Kartlı hastaların önemli kısmı şehirlerarası mesafede yolculuk yapmak durumunda kalmaktadır (örneğin Ankara'da oturan hastaların ilaç almak için Kırşehir'e gitmesi gibi).

İlaç alımını zorlaştıran başka bir faktör de yazılan reçetede belirtilen miktara bakılmaksızın kurum tarafından reçete başına tek kutu ilaç uygun görülmesidir. Özellikle hastalarımızın kullandığı Cal-D-Vita efervesan tablet isimli ilacın vitamin grubu olduğu öne sürülerek her reçete için tek kutu verilmiştir. Bu miktar 10 günlük doz olduğu için Emekli Sandığına bağlı ve Yeşil Kartlı hastalarımız sadece bu ilacı temin edebilmek için 6 aylık tedavi süresince 18 kez doktor bulup reçete yazdırmak ve 18 kez eczaneye başvurmak durumunda olmuştur. Bu sorun halen devam etmektedir.

BAĞ-KUR'lu hastalarımızdan birinin raporlu ilacın reçetesini her doktora yazdıramaması, sadece kadın-doğum hastalıkları uzmanının reçetesinin kabul görmesi de kısıtlayıcı ilginç uygulamalardan biri olmuştur. Uyguladığımız tedavi süresi dolduğu için bu sorun artık bildirilmemektedir.

İlaç teminini zorlaştıran başka bir neden de süresi dolmamış raporun yenilenmesinin talebi olmuştur ki bu sorun özel kurumda ortaya çıkmıştır. Bu durum da halen devam etmektedir.

Genel hasta grubunda 2'ci sıklıkta (% 11.84) görülen problem doktor tarafından reçete edilen ilaç yerine ilgili kurumun muadil olarak değerlendirdiği ilacın teklif edilmesi olmuştur. Bu durum en sık SSK'lı hastalarda olmak üzere Emekli Sandığı ve BAĞ-KUR'da da söz konusudur. Ayrıca muadil olarak önerilen ilaçlar sıkça içerik ve/veya miktar olarak doktorun yazdığından farklı olabilmektedir. Bizim karşılaştığımız en yaygın uygulama 600 mg elementer kalsiyum ile birlikte 400 IU D3 vitamini içeren Cal-D-Vita efervesan tablet yerine 500 mg iyonize kalsiyum içeren ve D vitamini içermeyen Calcium-Sandoz forte efervesan tablet verilmesi olmuştur. SSK tarafından ise hastalara inaktif D vitamini içeren Cal-D-Vita isimli ilacın muadili olarak Calcium-Sandoz ile birlikte aktif D vitamini içeren ve çok daha pahalı olan Rocaltrol isimli ilaç verilmiştir. SSK'nın başka bir önerisi de haftalık 70 mg tek doz halinde kullanılan Fosamax yerine her gün 10 mg dozunda alındığı için gastrointestinal yan etki riskini attıran ve belli kullanım prosedürü olduğu için hastanın günlük yaşamını zorlaştıran Osteomax olmuştur. "Muadil" ilaç uygulaması halen devam etmektedir.

Tüm hasta grubunda 3'ncü sıklıkta görülen ancak sonucu en tehlikeli olan durum hastanın ilacı hiçbir şekilde alamamasıdır. Bu sorun hastaların % 9.21'ni etkilemiştir. Nedenler ilgili kurumun Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinden çıkartılan raporu kabul etmemesi, kendisinin hastanın durumunu rapor vermek için uygun görmemesi, söz konusu ilacı ithal olduğu için vermemesi, kaynak kısıtlılığını öne sürerek ilaçları 1 ay verip 1 ay vermemesi, ilacın hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçların listesine eklenmeyip ayrı rapor çıkartıldığı için verilmemesi, hastanın ilacı yazdıramaması olarak sıralanabilir. Bu nedenlerden ilk 2'si SSK tarafından öne sürülmüştür. SSK hastalarımıza hastanemiz doktorları tarafından verilen ve Fosamax ve Cal-D-Vita kullanma ihtiyacını belirten raporu uygun bulmamıştır ve raporda belirtilen ilaçların kullanımını gereksiz bulmuştur. Bu nedenle hastalar ilaçlarını alabilmek amacıyla SSK'den rapor çıkartmak için başvurmuşlardır. Ancak hastalardan biri için bu da reddedilmiştir ve neden olarak da serum-Ca değerinin alt sınırın altında olmaması öne sürülmüştür. Oysa serum-Ca değeri

osteoporoz tanısı için kriter değildir ve osteoporoz tedavisi için yazılan hiç bir raporda belirtilmesi dahi gerekmemektedir. SSK'lı hastaların karşısına çıkan bu 2 sorun halen devam etmektedir.

Yeşil Kartlı hastaların ise ilaçlarını alamamaları eczane veya kaymakamlık safhasında olabilmektedir. Miacalcic nazal sprey kullanan bazı hastalara eczaneler ithal ilaçların pahalı olduğu ve ödenmelerinin kurum tarafından geciktirildiğini öne sürerek vermemiştir. Bu sorun Yeşil Kartlı hastaların hâlâ karşısına çıkmaktadır.

Hastalarımızın tedavi gördüğü dönemde (Haziran 2003- Haziran 2004) Yeşil Kartlı hastalar ilaçlarını alabilmek için eczaneden önce bölgelerindeki kaymakamlığa başvurmak zorunda olmuştur. Hastalarımızdan bazılarında kaymakamlık raporda belirtilen ilaçları kaynak yetersizliği nedeniyle 1 ay vermiş 1 ay vermemiştir. Oldukça sıkıntılı bir duruma neden olan bu uygulama 2005 yılı itibariyle başlatılan kaymakamlık sayfasının kaldırılıp hastanın doğrudan eczaneye başvurmaya imkan verilmesiyle çözümlenmiştir.

Özel kurumlu hastamızın ilaçlarını alamama nedeni transplantasyon tanısıyla kullandığı ilaçların raporuna dahil edilmeyişi, osteoporoz tanısıyla ayrı bir rapor şeklinde çıkartılması olmuştur. Oysa 2 raporun süresi farklı olduğu için eklemeye yapılamamıştır ve hastaya tanısını aldığı osteoporoz için gerekli olan tedavi kurum tarafından sağlanmamıştır. Bu sorun da halen devam etmektedir.

Emekli Sandığına bağlı hastalarımızdan bir tanesi raporda belirtilen ilaçları yaşlılık maaşı aldığı için yazdıramamış ve dolayısıyla alamamıştır. Bu sorun da halen devam etmektedir.

Genel hasta grubunda % 9.21 sıklıkla karşılaştığı bir sorun da ilaçlarını alabilmek için ücretin bir kısmını ödemek zorunda kalmaları olmuştur. Emekli Sandığına bağlı hastalarda bu miktar ücretin % 20'si iken, BAĞ-KUR'lu hastalarda % 10'una denk gelmektedir. Genel hasta popülasyonunda osteoporoz tanısı için KMD ölçümünde 2 bölgede T skorunun -2.5'in altında olması kurumlarca kabul edilmiştir. Bu nedenle T-skoru daha yüksek olan hastalarda kurumlar ilaç ücretinin bir kısmını karşılamamaktadır. Ancak bizim hastalarımızın önemli bir kısmının KMD ölçümlerinde T değerlerinin -2.5'in altında olmasına rağmen ve ilgili kurumlarla görüşüldüğünde hastaların yüzde ödemeyeceği belirtilmesine rağmen bu yüzdeler bazı eczaneler tarafından hastalara fatura edilmiştir. Kurum-eczane ekseninde ortaya çıkan bu tutarsızlık hâlâ devam etmektedir ve sonucu da hastalara fatura edilmektedir. Bu konunun başka bir yönü de İngiltere ve Avrupa'nın başka ülkelerinde steroid kullanımına bağlı osteoporozun tedavisi için sınır T değerinin -1.5 olarak kabul edilmesidir. Oysa ülkemizde bu konuda hala bir görüş kabul

edilmemiş olması dolayısıyla kırık riski diğer hasta gruplarına göre defalarca yüksek olan transplantasyonlu hastalara zamanında ve etkin müdahale sağlanamamaktadır.

Genel hasta grubunda 5. sıklıkta ortaya çıkan sorun ilaçların gecikmeli olarak verilmesi olmuştur. Bu durum hastaların % 6.58'inde ortaya çıkmıştır ve sadece Yeşil Kartlı hastalar tarafından bildirilmiştir. Gecikmenin sorumlusu tedavi döneminde kaymakamlık olmuştur ve gecikme süresi 1-2 ay bazen de 3 aya kadar uzamıştır. 2005 yılı itibariyle bu safha ortadan kaldırılmıştır. Ancak bu sefer hastalar eczanelerden 2 haftaya kadar varabilen gecikme ile karşılaşmaya başlamışlardır.

Tüm hasta grubunda 6. sıklıkta ve hastaların % 2.64'ü tarafından bildirilen sorun kurumun yetersiz miktarda ilaç vermesi olmuştur. Bu sorun öncelikle Yeşil Kartta ortaya çıkmaktadır. Kurum ilacın pahalı olduğu gerekçesiyle önerilen dozun bir miktarını karşılamaktadır. Araştırmamızın dikkat çeken bir sonucu da bu sorunun Şubat 2005'te Eşdeğer İlaç Uygulamasının yürürlüğe girmesinden itibaren bu tarihten önce sağlık desteği konusunda en az sorunla karşılaşan grup olan Emekli Sandığına bağlı hastalarımız tarafından da belirtilmeye başlanmasıdır. Örneğin transplantasyon geçiren hastanın 6x1 tablet olarak kullanılması gereken Sandimun isimli ilaç kurum tarafından sadece 2x1 tablet dozunda verilmektedir. İlaç dozlarının serum seviyesine göre ayarlandığı ve yüksek ilaç seviyesinin olduğu gibi düşük ilaç seviyesinin de hasta için zararlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda uygulamanın anlamsızlığı ortaya çıkmaktadır.

Başarılı renal transplantasyon hastanın sağlık durumunu, survivi (hayatta kalması) ve yaşam kalitesini düzeltmekle birlikte bir yandan da kronik böbrek yetmezliğinin gerektirdiği diyaliz ve diğer tedavi modaliteleri neticesinde ortaya çıkan yüksek ekonomik maliyeti azaltmakla kalmayıp kronik bakım ihtiyacında ve ülke ekonomisi açısından devamlı tüketici durumunda olan hastaları sağlıklı ve üretken, ülke ekonomisine katkıda bulunan kişilere dönüştürmektedir. Ancak başarılı renal transplantasyondan sonra alıcıya nakledilen organın sağlıklı durumunun devamı için immünsupresif tedavide yer alan ilaçların kan seviyelerine göre hassasiyetle ayarlanarak raporda belirtilen dozlarda kullanılmaları gerekmektedir. Aksi takdirde nakledilen organ kaçınılmaz olarak kaybedilip kronik böbrek yetmezliği durumuna geri dönülmektedir. Hastanın sağlık durumunun bir bütün olarak değerlendirilmemesi ve başarılı ameliyatın mecburi devamı olan immünsupresif tedavinin takip eden doktorun belirttiği şekilde değil de sağlık ile ilgili kurum ve kuruluşların bilinçsiz ve dezorganize tutumuna göre uygulanması ülke ekonomisine yeni maliyetli tüketiciler kazandıracaktır.

Toplumsal yapı adını verdiğimiz ve bütün sosyal kurumların karşılıklı olarak etkileşmesinden meydana gelen bütünlüğün içinde yer alan insanların davranışları sağlık kurumu açısından değerlendirildiğinde herhangi bir kurumda meydana gelen aksamanın ve eksik uygulamanın toplumsal yapı bütünlüğüne de zarar vereceğinin kaçınılmaz olduğu araştırmamız sonucunda somut bir şekilde ortaya konmuştur. Araştırmamız sırasında karşılaştığımız hastaların sağlık kurumunun yanı sıra eczanelerdeki işlemler sebebiyle ekonomi sosyal kurumuna; sağlık mevzuatıyla ilgili kanun, tüzük, yönetmelikler açısından hukuk ve siyaset kurumuna etki eden davranışları yukarıda ifade ettiğimiz tablolarla özetlenmiştir. Bir sağlık araştırmasında sadece sağlık kurumunun değil, aynı zamanda aile, ekonomi, eğitim ve siyaset kurumları ile olan etkileşme örgüsünün önemi de vurgulanmış olmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Renal transplant alıcılarında osteopeni prevalansı ($T \text{ skoru} \leq -1$) % 89.33'tür.
2. Renal transplant alıcılarında osteoporoz prevalansı ($T \leq -2.5$) % 45.33'tür.
3. Renal transplant alıcılarında kemik kaybı en fazla lomber vertebra bölgesinde gözlenmektedir.
4. Renal greft alıcıların % 77.33'ü steroid osteoporozunun tedavi kriterlerine göre yüksek kırık riski grubundadır ve bifosfonat tedavisine ihtiyaç duymaktadır.
5. Renal greft alıcılarında fraktür prevalansı % 69.74'tür.
6. Renal transplantasyonlu hastalarda en sık osteoporotik kırık lokalizasyonu aksiyel iskelettir. Torakal ve/veya lomber vertebral kırık prevalansı % 67.11'dir.
7. Renal transplantasyonlu hastalarda periferik kırık prevalansı % 13.16'dır ve en sık etkilenen bölge ayaktır.
8. Periferik fraktür saptanan renal transplantasyonlu hastalarda kümülatif ve gün başına düşen glukokortikoid dozları daha yüksek bulunmuştur.
9. Renal greft alıcılarında avasküler nekroz prevalansı % 6.75'tir ve kalçada ortaya çıkmaktadır.
10. Avasküler nekroz saptanan renal greft alıcılarında kronik böbrek hastalığı süreleri ve kümülatif glukokortikoid dozları daha yüksek bulunmuştur.
11. Renal transplant alıcılarında kemik kitlesi üzerinde etkili olan parametreler hasta yaşı, vücut-kitle indeksi, transplantasyondan sonra geçen süre, kronik böbrek hastalığı süresi, kümülatif steroid dozu, kümülatif siklosporin dozu, serum kreatinin, serum alkalin fosfataz ve serum albumindir.
12. Renal greft alıcılarında vücut-kitle indeksinin lomber vertebra ve femur bölgesinde kemik kitlesi üzerinde olumlu etkisi gözlenmektedir.
13. Renal greft alıcılarında transplantasyondan sonra geçen süre arttıkça femur bölgesinde kemik kitlesi azalmaktadır.
14. Renal transplant alıcılarında kronik böbrek hastalığı süresi arttıkça kemik kitlesi azalmaktadır ve bu etki femur bölgesinde gözlenmektedir.
15. Renal transplantasyonlu hastalarda kümülatif steroid dozunun femur bölgesinde kemik kitlesi üzerinde olumsuz etkisi vardır.
16. Renal transplant alıcılarında kümülatif siklosporin dozunun kemik kitlesi üzerinde olumsuz etkisi vardır ve bu etki femur bölgesinde gözlenmektedir.

17. Renal greft alıcılarında serum kreatinin düzeyi yükseldikçe femur bölgesinde kemik kitlesi azalmaktadır.
18. Renal transplantasyonlu hastalarda serum ALP düzeyleri yükselen olgularda lomber vertebra kemik kitlesi azalmaktadır.
19. Renal greft alıcılarında serum albumin düzeyi azaldıkça femur bölgesinde kemik kitlesi azalmaktadır.
20. Transplantasyondan sonra geç dönemde renal greft alıcılarında hiperparatiroidizm ve yüksek kemik döngüsü hakimdir. Kemik yapım belirteçlerinden serumda osteokalsin ve ALP yanı sıra yıkım belirteçlerinden idrarda DPD yüksek seviyelerde gözlenmektedir.
21. Altı ay süreyle günde 30 dakika aktif fizik tedavi programı eşliğinde 70 mg/hafta dozunda oral alendronat ile birlikte günde 400 IU inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum kullanan renal transplant alıcılarında lomber kemik kitlesi artmaktadır.
22. Altı ay boyunca haftada 70 mg dozunda oral alendronat, günde 400 IU inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum ile tedavi edilen renal transplant alıcılarında kemik yapım belirteçlerinden serumda ALP ve osteokalsin düzeyleri ile yıkım belirteçlerinden idrarda DPD ve açlık kalsiyum düzeyleri azalmaktadır. Böylece başlangıçta yüksek olan kemik döngü hızı azalıp yüksek kemik yıkım hızı varlığında normal kemik yapım hızı şekline dönüşmektedir.
23. Altı ay süreyle 70 mg/hafta dozunda oral alendronat, günde 400 IU inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum ile tedavi edilen renal greft alıcılarında serumda kalsiyum düzeyleri düşmekte, serum PTH düzeyleri ise yükselmektedir.
24. Altı ay boyunca günde 30 dakikalık aktif fizik tedavi programı eşliğinde günde 200 IU dozunda nazal kalsitonin ile birlikte 400 IU oral inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum kullanan renal greft alıcılarında lomber kemik kitlesi artmaktadır.
25. Günde 200 IU dozunda nazal kalsitonin, 400 IU oral inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyum ile altı ay tedavi edilen renal transplant alıcılarında serum albumin ve kalsiyum düzeylerinde azalma, serum PTH düzeylerinde ise yükselme görülmektedir.
26. Altı ay süreyle aktif fizik tedavi programı eşliğinde günde 400 IU oral inaktif D vitamini ve 600 mg oral elementer kalsiyum kullanan renal transplantasyonlu hastalarda lomber vertebra ve femur bölgesinde kemik kaybı önlenmektedir.

27. Altı ay süreyle 400 IU/gün dozunda oral inaktif D vitamini ve 600 mg oral elementer kalsiyum kullanan renal greft alıcılarında kemik yapım belirteçlerinden serumda osteokalsin seviyesi ve yıkım belirteci olan idrarda DPD seviyesi düşmektedir.
28. Renal transplant alıcılarında günde 400 IU inaktif D vitamini ve 600 mg elementer kalsiyumun tek başına veya antirezorptif ajanlardan oral alendronat veya nazal kalsitoninle birlikte kullanımı rahat tolere edilir ve güvenlidir.
29. Renal greft alıcılarında kalsiyum ve inaktif D vitamini eşliğinde antirezorptif medikasyon kullanımı yüksek kemik döngü hızını düşürür ancak önceden var olan hiperparatiroidizmi ağırlaştırır.
30. Renal transplantasyonlu hastalarda alendronatın haftalık kullanım şekli günlük kullanım şekli kadar etkilidir ve daha rahat tolere edilmektedir.
31. Renal greft alıcılarında inaktif D vitamini kullanımının aktif D vitamini kadar etkili olması ile birlikte yan etki insidansı daha düşüktür.

Sosyal yapı ile ilgili sonuç ve öneriler:

1. Haziran 2004- Haziran 2005 süresinde hastalarımızın ilaç tedavisine ulaşma konusunda en sık karşılaştıkları sorunlar sırasıyla her eczanenin ilaçları vermemesi, ‘muadil’ ilaç olarak miktar ve/veya içeriği reçete edilen ilaçtan farklı ilaç verilmesi ve ilaç ücretinin bir kısmının eczane tarafından hastadan talep edilmesi olmuştur.
2. Sosyal destek konusunda en sık sorunla karşılaşan hasta grubu SSK’lı hastalar olmuştur, ardından sırasıyla Yeşil Kartlı ve BAĞ-KUR’lu hastalar gelmektedir.
3. SSK, Yeşil Kart ve BAĞ-KUR gruplarında en sık sorun hastaların ilaçlarını her eczaneden alamamaları olmuştur. SSK’da bu sorun çözümlenmiştir. Ancak BAĞ-KUR’da ve Yeşil Kartta halen devam etmektedir ve özellikle Yeşil Kartlı hastalar ilaçlarını temin edebilmek için şehirler arası mesafeler geçmek zorunda kalmaktadır.
4. Emekli Sandığı grubunda en sık sorun raporlu ilaç ücretinin bir kısmının hastadan alınmasıdır ve bu durum hala sürmektedir.
5. Emekli Sandığı grubunda Eşdeğer İlaç Uygulamasının yürürlüğe girmesinden itibaren ortaya çıkan ciddi bir sorun kompetan doktorun raporda belirttiği ilaç dozunun çok az bir kısmının kurumca karşılanmasıdır.
6. Özellikle Yeşil Kartlı hastaların yetersiz sayıda ve yerleşim bölgesi nedeniyle ulaşımı zor olan anlaşmalı eczane sorununa ve Emekli Sandığına bağlı hastaların raporda belirlenen ilaç dozunun karşılanmaması olarak yeni ortaya çıkan sorunlarına ilgili 2 kurumun ciddiyetle eğilmesi önerilmektedir.
7. Sonuç olarak, araştırmamız sırasında karşılaşılan sorunların büyük bir kısmının sosyal kurumlar arasındaki koordinasyon eksikliğinden kaynaklandığı ortaya çıkmış olup teorik ve pratik yaklaşımların arasındaki uygulanabilirliğin insan sağlığı gibi son derece önemli bir konuda çok daha hızlandırılması gerektiği gerçeği tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Stephanie Durieux, Lucille Mercadal, Philippe Orcel. Bone mineral density and fracture prevalence in long- term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002; vol.74(4): 496-500.
2. Boyle IT. Secondary osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol*; 7:515-34, 1993
3. Koloğlu S, Biberoglu S, Çorakçı A, Erdoğan FM, Koloğlu M. M, Kuşçu L, Laleli Y, Uysal AR, Yılmaz C. *Osteoporoz*. AJANS- TÜRK Gazetecilik ve Matbaacılık A.Ş., Ankara, 1998
4. *Balliere's Clinical Rheumatology* 1993; 7: 459-477.
5. David Cohen, Cynthia Galbraith. General health management and long- term care of the renal transplant recipient. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; vol.38(6): S10-S24.
6. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G. Persistently increased bone turnover and low bone density in long- term survivors of kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2001 Nov, 56(5): 353-63.
7. Giza D, Stomper T, Katra B. Bone metabolism as assessed with selected markers of bone turnover as well as densitometry analysis in patients after successful kidney transplantation. *Przegl Lek* 2001; 58(11): 979-84.
8. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C. Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 2000 Dec 27; 70(12): 172
9. Patel S, Kwan JT, McCloskey E. Prevalance and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 2001 Oct; 16(10): 1863-70.
10. Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantaton. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1: S431-5.
11. Cruz DN, Wysolmerski JJ, Brickel HM. Parameters of high-bone turnover over predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study. *Transplantation* 2001 Jul 15; 72(1): 83-8.
12. Giannini S, Dangel A, Carraro G. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001 Nov; 16(11): 2111-7.
13. Cruz DN, Brickel HM, Wysolmerski JJ. Treatment of osteoporosis and osteopenia in long- term renal transplant patients with alendronate. *Am J Transplant* 2002 Jan; 2(1): 62-7.
14. Arlen DJ, Lambert K, Ioannidis G. Treatment of established bone loss after renal transplantation with etidronate. *Transplantation* 2001 Mar 15; 71(5): 669-73.
15. Grotz W, Nagel C, Poeschel D. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001 Jul; 12(7): 1530-7.
16. Grotz WH, Rump LC, Niessen A. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 1998 Oct 27; 66(8): 1004-8.
17. Moe SM. *The treatment of steroid- induced bone loss in transplantation*. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997 Nov; 6(6): 544-9.
18. Koller H, Mayer G. Immunosuppressive therapie und Knochenstoffwechsel nach Nierentransplantation. *Acta Med Austriaca* 2001; 28(3): 81-5.
19. *Consensus Development Conference*. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1991; 1:114-17.
20. National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 4 (Suppl): S7-S80,1998.
21. Hillier S, Cooper C: The Epidemiology of Osteoporosis. Arden NK, Spector TD: *Osteoporosis illustrated*, chapter 1; 1-16
22. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Postmenopozal osteoporoz tedavileri metaanalizlerinin özeti; *Endocrine Reviews* 23 (4): 570-578; 2002.
23. Black DM, Cummings SR, Stonek. A new approach to defining normal vertebral dimensions; *J Bone Miner Res* 1991;6:883-92.
24. Grotz WH, Munding FA; Trabecular bone architecture in female renal allograft recipients-assessed by computer tomography; *Nephrol Dial Transplant* (1997) 12: 564-569
25. Storn T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH; Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*; 322:1265-71, 1990
26. Harris ST, Watts NB, Jackson RD: Four-year study of intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 95:557-67, 1993
27. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporoz. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, ed. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Vol. II, Ankara Güneş kitapevi, 2000, bölüm 7.31:1872-1891
28. Uğur A, Renal Transplantasyon Hastalarında kemik yoğunluğunu etkileyen parametrelerinin analizi. Başkent Üniversitesi Dahiliye Ana Bilim Dalı, 1999

29. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL: Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: Relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest*; 67:328, 1981
30. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*; 314:1676-84, 1986
31. Delaney MF, Le Boff MS: Metabolic Bone Disease. In: Ruddy Sh, Hanis ED, Sledge C. *Kelley's Textbook Of Rheumatology*. 6 edition; Vol. 2: 2001, chapter 111: 1635-1652
32. Arden N: The Secondary Osteoporosis and Osteoporosis in Men. Arden NK, Spector TD: *Osteoporosis illustrated*, chapter 8; 121-136
33. Kimble RB, Kitazawa R, Vannice JL: Persistent bone sparing effect of interleukin-1 receptor antagonist: a hypothesis on the role of IL-1 in ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int*; 55:260-265, 1996
34. Stemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC. Long term bone loss in men; effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 117:286-91,1992
35. Nicar MJ, Pac CYC: Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate. *J Clin Endocrinol Metab*; 61:391-393, 1985
36. Le Boff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S: Occult vitamin D deficiency in postmenopausal U.S. women with acute hip fracture. *JAMA* 281:1505-1511, 1999
37. Massey LK. Caffeine and Bone: directions for research. *J Bone Miner Res*. 6:1149-51,1991
38. Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, Dallal G. Bone density of the radius, spine and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 40:310-14,1987
39. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C: Perspective. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Mineral Res*; 9:1137-1141, 1994.
40. Arden NR, Spector TD. Risk factors for hip fracture. *Osteoporosis Rev*; 4: 1-2,1996.
41. Mazess RB, Wahner HW: Nuclear medicine and densitometry. In: Riggs BL, Melton LJ(eds) *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York, pp 251-295, 1988.
42. Hayes WC, Gerhart TN: Biomechanics of bone. Application for assessment of bone strength. chapter 9. In: Peck WA(ed) *Bone and Mineral Research/3*. Elsevier Science Publishers V.B., Amersdam, pp 259-294, 1985
43. Melton LJ, Chao EYS, Lane J: Biomechanical aspects of fractures. Chapter 4. In: Riggs BL, Melton LJ (eds) *Osteoporosis. Etiology, Daignosis, and Management*. Raven Press, New York, pp 111-131, 1988.
44. C.Conrad Johnston, Jr & Joseph Melton III : Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism 2nd edition; 1993 Favus MJ: *Primer on the Metabolic, Markers of bone formation and resorption*. France. Chapter 26: 137-145
45. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Jr: Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 81, 1804-1809, 1988
46. Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM: Selection of the optimal site for fracture risk prediction. *Clin Orthop*. 216:262-268, 1987
47. Gardshell P, Johnell O, Nilsson BE: The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: A longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int* 49:90-94, 1991
48. Black DM, Cummins SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W: Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 7:633-638, 1992
49. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr: Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann intern Med*. 111: 355-361, 1989
50. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL, Mazess RB, Johnson KA, Melton LJ: Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging : Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 70:716-723, 1982
51. Eastell R, Wahner HW, O'Fallon WM, Arnadio PC, Melton LJ III, Riggs BL: Unequal decrease in bone desity of lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes. *J Clin Invest* 83:168-174, 1989.
52. Melton LJ, Kan SH, Wahner HW, Riggs BL: Lifetime fracture risk: An approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. *J. Clin. Epidemoil* 41: 985-994, 1988
53. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston CC Jr: Predictors of bone mass in perimenopausal women: A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann Intern Med* 112: 96-101, 1990.
54. Law MR, Wald NJ, Meade TW; Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture; *Br Med J* 303:453-9, 1991.
55. Cummingham J, Sprague SM; Osteoporosis in Chronic Kidney Disease; *American Journal of Kidney Diseases*, vol 43, No3 (March), 2004:pp 566-671.
56. Pierre D. Delmas, Markers of bone Formation and Resorption. 2nd edition; 1993 Favus MJ: *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. France. Chapter 22: 108-111

57. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Meunier PJ: Serum bone Gla-protein: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1: 1091-1093, 1984
58. Delmas PD, Malaval L, Avlot M, Meunier PJ: Serum bone gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone* 6, 329-341, 1985
59. Delmas PD, Demiaux B, Malaval L, Chapuy MC, Edouard C, Meunier PJ. Serum bone gamma carboxyglutamic acid containing protein in primary hyperparathyroidism and in malignant hypercalcemia. Comparison with bone histomorphometry. *J Clin Invest* 77:985-991, 1986
60. Bataille R, Delmas P, Sany J: Serum bone gla-protein in multiple myeloma. *Cancer* 59:329-334, 1987
61. Ristelli L, Ristelli J: Biochemical markers of bone metabolism. *Ann Med* 25:385-93,1993.
62. Charles P, Mosekilde L, Ristelli L, Ristelli J, Eriksen EF: Assessment of bone remodelling using biochemical indicators of type 1 collagen s-s and degradation: relation to calcium kinetics. *Bone Miner* 24:81-94,1994.
63. Stepan JJ, Pospichal J, Presl J, Pacovsky V: Bone loss and biochemical indices of bone remodelling in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 8, 279-284, 1987.
64. James IT, Walne AJ, Perrett D. The measurement of pyridinium crosslinks: a methodological overview. *Ann Clin Biochem*; 33:397-420, 1996.
65. Beardsworth LJ, Eyer DR, Dickson IR: Changes with age in the urinary excretion of Lysyl- and hydroxylysylpyridinoline. Two new markers of bone collagen turnover. *J Bone Miner Res* 5:671-676, 1990.
66. Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen J, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD: Effect of menopause and hormone replacement therapy on urinary excretion of pyridinium crosslinks. *J Clin Endocrinol Metab* 72:367-373, 1991.
67. Eastell R, Hampton L, Colwell A. Urinary collagen crosslinks are highly correlated with radioisotopic measurements of bone resorption. In: Christiansen C, Overgaard K, eds. *Osteoporosis*. Copenhagen: Osteopress 469-77, 1990.
68. Demers LM, Kleerekoper M. Recent advances in biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem*; 40:1994-5,1994.
69. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, Reginster JY, Yacik C, Rybak-Feglin A, Petruschke RA, Zaru L, Santora AC; Haftada tek doz alendronat ve günde tek doz risedronat ile kemik yıkımı ve kemik mineral yoğunluğunda gözlenen değişikliklerin karşılaştırılması: randomize, plasebo-kontrollü çalışma; *Current medical research and opinion*; vol. 19, No5, 2003, S1-S12.
70. Taylor AK, Leuken SA, Libanats C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for clinical assesment of bone metabolism. *Rheum Dis North Am* 20:589-607, 1994
71. Law M: Preventing Osteoporosis Fractures. Arden NK, Spector TD: *Osteoporosis illustrated*, chapter 6-; 88-100
72. Cumming RG: Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int*. 47:194-201, 1990.
73. Kanis J, Johnell O, Gullberg B. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Br Med J* 305:1124-8, 1992.
74. Adinoff AD, Hollister JR: Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 309:265-268, 1983.
75. Kleerekoper M, Avioli LV. Evaluation and treatment of postmenopausal Osteoporosis. 2. edition 1993: Favus MJ: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. France. Chapter 56: 223-228
76. Nelson H, Harris E, Cauley J: Osteoporosis and fractures are common in older postmenopausal women using estrogen (abstract 1013). *Bone* 23 (suppl5): S 152, 1998.
77. Lindsay R, Tohme J. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis; *Obstet. Gynecol.*76:1-6, 1990.
78. Lindsay R, Hart DM, Purdie P. Comparative effects of estrogen and a progestogen on bone loss in postmenopausal women; *Clin Sci Mol Med* 54:193-5, 1978
79. Christiansen C, Riis BJ. 17 β -estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women; *J Clin Endocrinol Metab* 71:836-41, 1990.
80. C. Michael Stein. Immunoregulatory Drugs. In Ruddy Sh, Haris E. D., Sledge C. ed; *Kelley's Textbook Of Rheumatology*. 6 edition, Vol. 1, chapter 61: 879-898, 2001
81. Love RR, Mazess RB, Barden HS: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer, *N Engl J Med*; 326:852-856, 1992
82. Fisher B, Costantino JP, Wicherham DL: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*; 90:1371-1388, 1998.
83. Delmas P, Bjarnason NH, Mitlak B: Effect of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*; 337:1641-1647, 1997.

84. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action and Clinical Use in Osteoporosis- An Update. *Horm Metab Res*; 29:145-50; 1997
85. Rodan GA, Fleisch HA: Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *J Clin Invest*; 97(12): 2692-6; 1996.
86. Torregrosa JV, Moreno A, Guyierrez A, Vidal S, Oppenheimer F; Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis; *Transplantation Proceedings*, 35, 1393-1395 (2003)
87. Harris ST, Watts NB, Genant HK : Effect of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Grup. *JAMA* 282:1344, 1999.
88. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA; A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women; *N Engl J Med*; 323:878-83, 1990.
89. Reid IA, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med*; 328:460-4, 1993.
90. Avioli LV: Heterogeneity of osteoporotic syndromes and the response to calcitonin therapy. *Calcif Tissue Int* 49(suppl 2): 16-19, 1991.
91. Overgard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose response study. *Br Med J*; 305:556-6, 1992.
92. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C: Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol*; 30:435-442, 1989.
93. Silverman S, Chestnut C, Andriano K: Salmon calcitonin nasal spray reduces risk of vertebral fracture(s) in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment: Accrued 5 year worldwide data of the PROOF study (abstract 1108). *Bone* 23(suppl 5): S 174, 1998.
94. Slovik DM, Neer RM, Potts JT Jr. Short term effects of synthetic human parathyroid hormone administration on bone mineral metabolism in osteoporotic patients. *J Clin Invest*; 68:1261-71, 1981.
95. Finkelstein JS, Klibanski A, Shaefer H; Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med*; 331:1618-23, 1994.
96. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold A: Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with parathyroid hormone (1-34). *JAMA* 280:1067-1073, 1998.
97. Lindsay R, Nieves J, Formica C: Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet*; 350:550-555, 1997.
98. Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Roindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial; *Ann Intern Med*; 123:401-8, 1995.
99. Jevtic V; Imaging of renal osteodystrophy; *European Journal of Radiology* 46 (2003) 85-95.
100. Goodman WG: Aluminium metabolism and the uremic patient. In: Simpson DJ (ed), *Nutrition and Bone Development*. Oxford University Press, New York, 269-294, 1990.
101. Kleinman KS, Coburn JW: Amyloid syndrome associated with hemodialysis. *Kidney int.* 35:567-575, 1989.
102. Coburn JW, Slatopolsky E: Vitamin D, parathyroid hormone, and renal osteodystrophy. In: Brenner B, Rector F(eds), *The Kidney*. WB Saunders, Philadelphia 1657-1729, 1986.
103. Kraut JA. The role of metabolic acidosis in the pathogenesis of renal osteodystrophy. *Adv Ren Replace Ther* 1995 Jan; 2(1):40-51.
104. Holik MF: Vitamin D and the kidney. *Kidney Int.* 32:912-929, 1987.
105. Sherrard DJ, Ott SM, Maloney NA, Address DL, Coburn JW: Uremic osteodystrophy: classification, cause, and treatment. In: Frame B, Potts J(eds), *Clinical Disorder of Bone and Mineral Metabolism*, Excerpta Medica, Amsterdam, 254-259, 1984.
106. Tzamaloukas AH: Diagnosis and management of bone disorders in chronic renal failure and dialysed patients. *Med Clin North Am* 1990 Jul; 74 (4): 961-74
107. Salusky IB, Coburn JW, Brill J: Bone diseases in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD. *Kidney Int*; 33:975-982, 1988.
108. Goodman WG, Leite Duarte ME: Aluminium: effect on bone and role in the pathogenesis of renal osteodystrophy. *Miner Electrolyte Metab* 17:221-232, 1991.
109. Delmas JA, Slatopolsky E: Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 19: 303-317, 1992.
110. Reiss E, Canterbury JM, Bercovitz MA, Kaplan EL: The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. *J Clin Invest* 49:2146-2149, 1970.
111. Kumar R: Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Physiol Rev* 64:478-504, 1984.
112. David A. Bushinsky; Bone disease in moderate renal failure: cause, nature and prevention. *Annu. Rev. Med.* 48:167-76, 1997.
113. Hruska KA. Renal osteodystrophy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997 Apr; 11(1): 165-194.

114. Llach F, Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:663-679.
115. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan Y-L, Rapp N, Martin KJ, Slatopolsky E: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 78:1097-1102, 1986.
116. Lopez-Hilker S, Rapp N, Martin K: On the mechanism of the prevention of secondary hyperthyroidism by phosphate retention (abstract). *Kidney Int.* 29:164, 1986.
117. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 78:1296-1301, 1986.
118. Korkor AB: Reduced binding of 3H-1,25 dihydroxyvitamin D in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med* 316:1573-1577, 1987.
119. Strom M, Sandgren ME, Brown TA, Deluca HF: 1,25 dihydroxyvitamin D3 up-regulates the 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:9770-9773, 1989.
120. Merke J, Hugell U, Zlotkowski A: Diminished parathyroid 1,25(OH)₂-D3 receptor in experimental uremia. *Kidney Int* 32:350-353, 1987.
121. Szabo A, Merke J, Beier E: 1,25(OH)₂ vitamin D3 inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 35:1049-1056, 1989.
122. Bellorin-Font E, Martin KJ, Freitag JJ: *Altered adenylate cyclase kinetics in hyperfunctioning human parathyroid glands.* *J Clin Endocrinol Metab* 52:499-507, 1981.
123. Bu Massry SG, Coburn JW, Lee DBN, Jowsey J, Kleeman CR: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. *Ann Intern Med* 78:357-364, 1973
124. Massry SG, Tuma S, Dua S, Goldstein DA: Reversal of skeletal resistance to parathyroid hormone in uremia by vitamin D metabolites. *J Lab Clin Med* 94:152-157, 1979.
125. Bushinsky DA, 1995. Metabolic Acidosis. In ed. R. Jacobson, GE Striker, S Klahr, *The Principles and Practice of Nephrology*, pp. 924-32. St. Louis: Mosby, 2nd ed.
126. Bushinsky DA, 1995. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 47:1816-32.
127. Eastwood JB, Harris E, Stamp TCB, de Wardener HE: Vitamin D deficiency in osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet* 2: 1209-1211, 1976.
128. Pei Y, Hercz G, Greenwood C: Non-invasive prediction of aluminium bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 41:1374-1382, 1992
129. Fourinier A, Yverneau PH, Hué P, Said S, Hamdini N, Eldin HM, Mohageb S, Oprisiu R, Marie A, Solal ME: Adynamic bone disease in patients with uremia; *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994 July 3(4):396-410.
130. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S, Sherrard DJ: Aplastic osteodystrophy without aluminium: the role of "supressed" parathyroid function. *Kidney Int* 44: 860-866; 1993.
131. Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC: Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab Bone Dis Rel Res*; 1: 303; 1979.
132. Pierides AM, Ellis HA, Ward M: Barbiturate and anti-convulsant treatment in relation to osteomalacia with hemodialysis and renal transplantation. *Br Med J* 1:190, 1976.
133. Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, Pederson JA: Prevalence of various types of bone disease in dialysis patients. In: Robinson RR(ed). *Nephrology. Proceedings of the Ninth international congress of nephrology*, Springer-Verlag, New York, 2:1375-1382, 1984.
134. McCarthy JT, Kurnar R; Renal osteodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990 Mar; 19(1): 65-93.
135. Parfitt AM: Soft tissue calcification in utemia. *Arch Intren Med*; 124:544-56.
136. Shapiro R. Radiologic aspects of renal osteodystrophy. *Radio Clin North Am*; 10:557-68,1972.
137. O'Malley BM, Haller JO, Twersky J, Tejani AH. CT appearance of large sternoclavicular calcific masses in a teenager with chronic renal disease and secondary hyperthyroidism, on haemodialysis maintenance. *Pediatr Radiol* 19:339-40,1989
138. Ghacha R, Sinha AK, Karkar A; Spontaneous resolution of extensive periarticular metastatic calcification after renal transplant in a case of end stage renal disease; *Renal Failure*, 24 (2), 239-244 (2002).
139. Blumenthal NC, Posner AS: In vitro model of aluminium-induced osteomalacia: inhibition of hydroxyapatite formation and growth. *Calcif Tissue Int* 36:439-441,1984.
140. Sherrard DJ, Baylink DJ, Wergedal JE, Maloney NA: *Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease.* *J Clin Endocrinol Metab*;39:119-135, 1974
141. Horber FF, Casez JP, Steiger M. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 9:1-9,1994.

142. Franco M, Bendini J-C, Blaimont A, Albano L, Cassuto E, Jaeger P; Longitudinal bone insufficiency fracture of the tibia in a renal transplant recipient; *Joint Bone Spine* 70 (2003) 296-299.
143. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RD Jr: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73:1580-1589, 1984.
144. Witmer G, Margolis A, Fontaine D: Effect of 25-hydroxycholecalciferol on bone lesions of children with terminal renal failure. *Kidney Int* 10:395-408, 1976.
145. Recker R, Schoenfeld P, Letteri J, Slatopolsky E, Goldsmith R, Brickman AS: The efficacy of calcifediol in renal osteodystrophy. *Arch Inter Med* 138:857, 1978.
146. Baker LR, Muir JW, Sharman VL: Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol* 26:185-191, 1986.
147. Berl T, Berns AS, Huffer WE: 1,25-dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis. A double-blind controlled study. *Ann Inter Med* 88:774-780, 1978.
148. Kober M, Schneider H, Reinold HM: Development of renal osteodystrophy after kidney transplantation. *Kidney Int* 28:378, 1985.
149. Fukagawa M, Kitaoka M, Kaname S: Suppression of parathyroid gland hyperplasia by 1,25(OH)₂-D₃ pulse therapy. *N Engl J Med* 315:421-422, 1990.
150. Charhon SA, Delmas PD, Malaval L: Serum bone Gla-protein in renal osteodystrophy: comparison with bone histomorphometry. *J Clin Endocrinol Metab* 63:892-897, 1986.
151. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F: Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)₂-D. *Kidney Int.* 27:565-573, 1985.
152. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E: Calcium metabolism in early chronic renal failure: implication for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 6:162-169, 1991.
153. Malluche HH; The possible use of biphosphates in the treatment of renal osteodystrophy; *Clin Nephrol* 38 Suppl 1:S87-91, 1992.
154. Gonzalez EA, Martin KJ; Renal osteodystrophy: pathogenesis and management; *Nephrol Dial Transplant*; 10 suppl 3:13-21, 1995.
155. Bushinsky DA, 1995. Stimulated osteoclastic and suppressed osteoblastic activity in metabolic but not respiratory acidosis. *Am J Physiol.* 268:C 80-88.
156. Bushinsky DA, Nilsson EL, 1995. Additive effects of acidosis and parathroid hormone on mouse osteoblastic and osteoclastic function. *Am J Physiol* 268:C 80-88.
157. Nishi S, Gejyo F: Kidney transplantation and bone; *Clin Calcium* 2003 Mar; 13(3): 295-8
158. Cheryl P. Sanchez, Ísidro B. Salusky, Betriz D. Kuizon, Jorge A. Ramirez, Barbara G, Robert B; Ettenger and William G. Goodman; *Kidney International*, Vol. 53 (1998), pp. 1358-1364
159. Goodman WG, Coburn JW, Slatopolsky E, Salusky I. Renal osteodistrophy in adults and children. In: Favus MI, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 341-360; 1996
160. Messa P, Aroldi A, Villa M, Rusconi E: Bone complications of renal transplantation; *G Ital Nefrol* 2004 Jul-Aug; 21(4): 331-42
161. Flury W, Haldimann B: Disturbances of calcium-phosphorus metabolism and skeletal disease following kidney transplantation; *Schweiz Med Wochenschr*: 1981 Jan 3; 111(1): 21-8
162. Conceicao SC, Wilkinson R, Feest TJ: Hypercalcemia following renal transplantation: causes and consequences. *Clin Nephrol* 16:235-244, 1981
163. Gipstein RM, Coburn JW, Adams JA: Calciphylaxis in man: a syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Inter Med* 136:1273-1280, 1976
164. Deierhoi MH, Diethelm AG: Mangement of hyperparathyroidism following renal transplantation. *Transplant management* 2:3-10, 1991
165. Diethelm AG, Edwards RP, Whelchel JD: The natural history and surgical treatment of hypercalcemia before and after renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 154:481-490, 1982
166. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD: Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indication. *Surgery* 106:1049-1056, 1989
167. McGregor D; Burn J; Lynn K; Robson R; Rapid resolution of tumoral calcinosis after renal transplantation; *Clinical Nephrology*; volume 51, Issue 1, January 1999, pages 54-58
168. Levi M: Post-transplant hypophosphatemia. *Kidney Int* 59: 2377-2387, 2001
169. Parfitt AM: Are bone problems of dialysis patients always solved by renal transplantation? In: Zackson DA(ed), CPC series: *Cases in Metabolic Bone Disease Education in practice*, New York 1-12, 1986
170. Rosenbaum RW, Hruska KA, Korkor A: Decreased phosphate reabsorbtion after renal transplantation: evidenc for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney int* 19:568-578, 1981

171. Ingbar S, Kon E, Burnett C: The effects of cortisone on the renal tubular transport of uric acid, phosphorus, and electrolytes in patients with normal renal and adrenal function. *J Lab Clin Med* 38:533-541, 1951
172. Gonzalez F, Gomez C, Ayala A, Roessler E: Hypophosphatemic osteomalacia acquired after renal transplantation: a cause of severe osteoporosis; *Rev Med Chil* 1995 Jan; 123(1): 85-9
173. Goodman M, Solomons CC, Miller PD: Distinction between the common symptoms of the phosphate depletion syndrome and glucocorticoid-induced disease. *Ann J Med* 65:868-872, 1978
174. Felsenfeld AJ, Gutman RA, Drezner M, Llach F: Hypophosphatemia in long term renal transplant recipients: effects on bone history and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Miner Electrolyt Metab.* 12:333-341, 1986
175. Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM: Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 89: 941-944, 1978
176. Bonomini V, Fetelli C, Di Felice A, Buscaroli A: Bone remodelling after renal transplantation. *Adv Exp Med Biol* 178:207-216, 1984
177. Nielsen HE, Melsen F, Christensen MS: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation. *Acta Med Scand* 202:27, 1977
178. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325:544-550, 1991
179. Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J: Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 66:52-57, 1994
180. McDonald JA, Dunstan CR, Dilworth P: Bone loss after liver transplantation. *Hepatology* 14:613-619, 1991
181. Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, Toki K, Kyo M, Permpongkosol Skojima Y, Inoue T, Okuyama A; Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation; *Transplant Int* (2000) 13 (suppl 1): S431-S435
182. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ (1995). Bone mineral density after kidney transplantation: a cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation*; 59:982-986
183. Bertram L, Kasiske, Miguel A, Vazquez, William E, Harmon, Robert S, Gaston, David Roth, John D. Scandling and Gary G. Singer; Recommendations for the Outpatient Surveillance of Renal Transplant Recipients; *J Am Soc Nephrol* 11: S1-S86, 2000
184. Kim M.S., Kim Y.S., Lim S.K., Kim S.I., Moon J.T. and Park K; Effect of Deflazacort on Bone Mineral Density in Renal Transplant Recipients; *Transplantation proceedings*; 30, 3041-3042 (1998)
185. Katz IA, Epstein S: *J Bone Miner Res* 7:123, 1992
186. Torres A, Garcia S, Barrios Y, Hernandez D, Lorenzo V: Bone metabolism alterations after kidney transplantation; *Nefrologia* 2003; 23 Suppl 2: 122-6
187. Tuncay IC, Demirag A, Haberal M. (1995) Musculoskeletal problems after kidney transplantation. *Transplant Proc* 27: 2581-2582.
188. Rozenberg S, Frih L, Lang T, Koeger AC, Cabrol A, Gadjbackh I, Bourgeois P (1993) Manifestations rhumatologiques chez les transplantés cardiaques. Etude transversale de 365 patients. *Rev Rhum Engl Ed* 60: 10-15
189. Massari PU (1997) Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int.* 52:1412-1421
190. Sperschneider H, Stein G: Bone disease after renal transplantation; *Nephrol Dial Transplant* 2003; (18): 874-877
191. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, Allmann KH, Krause TM, Rump JA, Schollmeyer PJ; Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation; *Transplant Int* (2001) 14:16-23
192. Grandtnerova B, Lepej J, Markova I, Spisiakova D: The reflex sympathetic dystrophy syndrome of lower extremities in patients after kidney transplantation-another complication of Siklosporin/losporin A therapy; *Vnitş lek* 1998 Feb; 44(2): 93-7
193. Pun KK, Chan LWL: *Clin Ther* 11:205, 1989
194. Adami S, Mian M: *Recent Results Cancer Res* 116:67, 1989
195. Kymala T, Tammela TLJ, Lindholm TS. *Ann Chir Gynecol* 83:316, 1994
196. Grotz W, Rump JA, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Schollmeyer P; Treatment of bone pain after kidney transplantation; *Transplantation proceedings*; 30, 2114-2116 (1998)
197. Goffin E, Vande Berg B, Pirson Y, Malghem J, Maldague B, Van Ypersele de Strihou C: Epiphyseal impaction as a cause of severe osteoarticular pain of lower limbs after renal transplantation; *Kidney Int* 1993 Jul; 44(1): 98-106

198. Toro J, Gentil MA, Garcia R, Alvarez R, Valdivia MA, Roncero FG, Rereira P, Algarra G, Mateos J; Osteoarticular pain and bone mineral density in renal transplantation; *Transplantation Proceedings*, 35, 1769-1771 (2003)
199. Agarwal S, Owen R. Tendinitis and tendon ruptures in successful renal transplant recipients. *Clin Orthop*; 252: 270-5; 1990
200. Vande Berg BC, Malghem J, Goffin EJ, Duprez TP, Maldague BE: Transient epiphyseal lesion in renal transplant recipients: presumed insufficiency stress fractures; *Radiology* 1994 May; 191(2): 403-7
201. Resnick D; Niwayama G. Parathyroid disorders and renal osteodystrophy. In: Resnick D, Niwayama G, editors. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2012-75; 1995
202. Slatopolsky E, Martin K: Glucocorticoids and renal transplant osteonecrosis. *Adv Exp Med Biol* 171:353-359, 1984
203. Parfrey PS, Farge D, Parfrey NA: The decreased incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients: a case control study. *Transplantation* 41:182-187, 1986
204. Isono SS, Woolson ST, Shurman DJ: Total joint arthroplasty for steroid-induced osteonecrosis in cardiac patients. *Clin Orthop* 217:201-208, 1987
205. Enright H, Haake R, Weisorf D: Avascular necrosis of bone: A common serious complication of allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 89:733-738, 1990
206. Ficat RP: Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg* 67B:3-9, 1985
207. Van Damme-Lombaarts R, Pirson Y, Squifflet JB: The avascular necrosis of bone after renal transplantation in children. *Transplant Proc* 17:184-186, 1985
208. Hulbert J, Brockis JG, Gilmour WN, Golinger D, House AK, Van Merwyk A: Orthopaedic problems of renal transplantation: *Aust N Z J Surg*; 1979 Feb; 49(1): 76-80
209. William G. Goodman, Jack Coburn, Jorge A Ramirez, Eduardo Slatopolsky and Isidro Salusky. Renal Osteodystrophy in Adults and Children, In Favus MJ: *Primer on the metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 2. edition 1993, France, chapter 74: 304-326
210. Tonshoff B, Mehls O: Factors affecting growth and strategies for treatment in children after renal transplantation; *Pediatr Transplant* 1997 Nov; 1(2): 176-82
211. Dianne J. Arlen, M.D. and Jonathan D. Adachi, M.D.; Are bisphosphonates useful in the management of corticosteroid induced osteoporosis in transplant patients; *Journal of Nephrology*; vol 11 No5-1998/5-8
212. Lane NE, Lukert BP: The science and therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 27:465-483, 1998
213. Lukert BP. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsry J, eds. *Osteoporosis*. New York: Academic Press; 1996: 801-820
214. Lukert B, Kream BE. Clinical and basic aspects of glucocorticoid action in bone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology*; New York: Academic Press; 1996: 533-548
215. Theodore J. Hahn. Steroid and Drug-induced osteopenia. In Favus MJ: *Primer on the metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 2. edition 1993, France, chapter 61: 250-255
216. Weber T, Quarles D; Preventing bone loss after renal transplantation with biphosphonates: We can...but shoud we?; *Kidney International*, vol 57 (2000), pp 735-737
217. Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res*.4:137-141; 1989
218. Maria A. Rodino, Elizabeth Shane; Osteoporosis after organ transplantation. *The Am J of Medicine*; vol 104; May 1998; 459-469
219. Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid-induced osteoporosis pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112:352-364,1990
220. Pocock NA, Eisman JA, Dunstan CR: Recovery from steroid-induced osteoporosis. *Ann Intern Med* 107:319-323,1987
221. Peck WA, Brandt J, Miller I: Hydrocortisone- induced inhibition of protein synthesis and uridine incorporation in isolated bone cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci*. 1967: USA 57: 1599-1606
222. Avioli LV: Effects of chronic corticosteroid therapy on mineral metabolism and calcium absorption. *Adv Exp Med Biol* 171:81-89,1984
223. Francis RM, Sutcliffe AM, Scane AC. Pathogenesis of osteoporosis. In: Stevenson JC, Lindsay R, eds. *Osteoporosis*. London: Chapman and Hall (in press)
224. Reid IR, Grey AB. Corticosteroid osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol*; 7:573-87, 1993
225. Gulko PS, Mulloy AL: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol*;14: 199-206; 1996
226. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci, Ponticelli C: Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: A prospective study. *Transplantation*; 63: 380-386; 1997

227. De Sevaux RGL, Hoitsma AJ, van Hoof HJC, Corstens FJM, Wetzels JFM; Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation; *Nephron Clin Pract*; 93: c21-c28; 2003
228. Yocum DE, Stein CM, Pincus T: Long term safety of cyclosporine/ sandimmune alone and in combination with methotrexate in the treatment of acute rheumatoid arthritis: Analysis of open label extension studies. *Arthritis Rheum* 41:S364, 1998
229. Feutren G, Mihatsch MJ: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune disease. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 326:1654, 1992
230. Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P; Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone; *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 1318-1326.
231. Briner VA, Thiel G, Monier-Faugere MC, Bognar B, Landmann J, Kamber V, Malluche HH: Prevention of cancellous bone loss but persistence of renal bone disease despite normal 1,25vitamin D levels two years after kidney transplantation. *Transplantation* 59: 1393-1400, 1995
232. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup I-L, Fogh-Andersen N. Bone loss after transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease; *Clin Transplantation*; 14:457-463; 2000
233. Stein and Pincus. Glucocorticoids. In Ruddy Sh, Haris E. D., Sledge C. ed; *Kelley's Textbook Of Rheumatology*. 6 edition, Vol. 1, chapter 56: 820-835
234. Saag HG, Emkey R, Schnitzer TJ: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 339:292-299, 1998
235. Reid IR, Heap SW, King AR, Ibbertson HK: Two-year follow-up of biphosphonate (APD) treatment in steroid osteoporosis. *Lancet* 2 (8620): 1144,1988
236. Gallacher SJ, Fenner JA, Anderson K: Intravenous pamidronate in the treatment of osteoporosis associated with corticosteroid dependent lung disease: an open pilot study. *Thorax* 47:932, 1992
237. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A: Cyclosporine consensus conference: With emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 39:464, 1998
238. Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. *Calcid Tis Int*; 49:71-76; 1991
239. Sambrook P, Birminham J, Kelly P. Prevention of corticosteroid osteoporosis- a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *NEJM*; 328:1747-1752; 1993
240. Landewe RB, Dijkmans BA, van der Woude FJ: Long term low dose cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis: Renal function loss without structural nephropathy. *J Rheumatol* 23: 61, 1996
241. Van den Borne BE, Landewe RB, Houkes I: No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporine A-treated patients with reumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41:1930, 1998
242. Rickers H, Deding A, Christiansen C: Corticosteroid-induced osteopenia and vitamin D metabolism. Effect of vitamin D2, calcium phosphate and sodium fluoride administration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 16:409, 1982
243. Reginster JY, Meurmans L, Zegeks B: The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. *Ann Intern Med* 129:1-8, 1998
244. C. Michael Stein. Immunoregulatory drugs. In Ruddy Sh, Haris E. D., Sledge C. ed; *Kelley's Textbook Of Rheumatology*. 6 edition, Vol. 1, chapter 61: 879-898, 2001
245. Kahan BD, Siklosporinlosporine. *NEJM*; 321:1725-1738; 1989
246. Landmenn J, Renner N, Gacher A: Cyclosporine A and osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg* 69A:1226-1228, 1987
247. Epstein S, Shane E. Transplantation osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. New York: Academic Press; 1996: 947-957
248. Shane E, Epstein S. Immunosuppressive therapy and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*; 4:169-175; 1994
249. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immünosuppressiveagents on the skeleton. *J Bone Miner Res*; 11:1-7; 1996
250. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, İsmail F, Thomas S: *Cyclosporine A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration*. *Endocrinology* 123:2571-2577, 1988
251. Movsowitz C, Schlosberg M, Epstein S, İsmail F, Thomas S: Combined treatment with Cyclosporine A and cortisone acetate minimize the adverse bone effects of either agent alone. *J Orthop Res* 8:635-641, 1990
252. Del Pozo E, Lippuner K, Ruch W, Casez JP, Payne T, MacKenzie A, Jaeger P: Different effects of cyclosporine A on bone remodeling in young and adult rats. *Dial Transplant Nephrol* 16:271S-275S, 1995
253. Bourbigot B, Moal MC, Cledes J: Bone Histology in renal transplant patients receiving cyclosporin. 1988 *Lancet* 1: 1048-1049

254. Stewart PJ, Green OC, Stern PH: Cyclosporine A inhibits calcemic hormone-induced bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 1:285-291, 1986
255. Movsowitz C, Epstein S, İsmail F. Cyclosporine A in the oophorectomized rat: unexpected severe bone resorption. *J Bone Miner Res*; 4: 393-398; 1989
256. Schlossberg M, Movsowitz C, Epstein S. The effect of cyclosporine A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology*. 124: 2179-2184; 1989
257. Stein B, Halloran BP, Reinhardt T. Cyclosporine A increases synthesis of 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the rat and mouse. *Endocrinology*. 128:1369-1373; 1991
258. Bowman AR, Dass DA, Dissanayake IR. The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. *J Bone Miner Res*; 12: 607-615; 1997
259. Joffe I, Katz I, Jacobs T. 17 Beta-estradiol prevents osteopenia in the oophorectomized rat treated with cyclosporine A. *Endocrinology*. 130: 578-586; 1992
260. Stein B, Takizawa M, Katz I. Salmon calcitonin prevents cyclosporine A induced high turnover bone loss. *Endocrinology*. 129:92-98; 1991
261. Sass DA, Bowman AR, Marshall I. The biphosphonate alendronate reverses cyclosporine induced osteopenia in the aged rat. *J Bone Miner Res*; 10: S 256. Abstract; 1995
262. Pasero G, Priolo F, Marubini E: Slow progression of joint damage in early reumatoid arthritis treated with cyclosporine A. *Arthritis Reum* 39:1006, 1996
263. Morris R. New immunosuppressive drugs for transplantation. In: Emery R, Miller L, eds. *Handbook of Cardiac Transplantation*. Philadelphia: Hanley and Belfus; 1996:109
264. Cvetkovic M, Mann G, Romero D. Deleterious effects of long term cyclosporine A, cyclosporine G, and FK 506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation*; 57:1231-1237; 1994
265. Stempfle HU, Wehr U, Meiger B. Effect of FK 506 (Tacrolimus) on trabecular bone loss shortly after cardiac transplantation. *J Bone Miner Res*; 11:S127. Abstract; 1996
266. Apostlinas S, Sheiner P, Genyk Y. Prospective comparison of bone loss with tacrolimus and cyclosporineA after organ transplantation. *J Bone Miner Res*; 12 S. Abstract; 1997
267. Inoue T, Kawamura I, Matsuo M, Alceta M, Mabuchi M, Seki J, Goto T: Lesser reduction in bone mineral density by the immunosuppressant, FK 506, compared with siklosporinlosporine in rats. *Transplantation*; 70:774-779; 2000
268. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinsky B, Buchinsky FJ, Romero DF, Epstein S: Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporine A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res*; 10: 132-138; 1995
269. Romero DF, Buchinsky FJ, Rucinski B, Cvetkovic M, Bryer HP, Liang XG, Ma YF, Jee WS, Epstein S: Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant. *J Bone Miner Res*; 10: 760-768; 1995
270. Cueto-Manzano A, Konel S, Hutchinson AJ: Bone loss in long-term renal transplantation: Histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 55: 2021-2029, 1999
271. Monier-Faugere MC, Mawad H: High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1093-1099, 2000.
272. Torres A, Machiado M, Conception MT. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass after renal transplantation. *Kidney Int*. 50:1726-1733; 1996
273. Aubia J, Masramon J, Serrano S, Llovelas J, Marinoso L: Bone histology in renal transplantation patients receiving cyclosporine (Letter). *Lancet* 1: 1048, 1988
274. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Bellorin-Font E: What are the bone lesions in patients with more than four years of a functioning renal transplant? *Nephrol Dial Transplant* 13: 103-104; 1998
275. Parfitt AM: Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: Differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab* 8: 92-112, 1982
276. Sanchez CP, Salusky İB, Kuizon BD, Ramirez JA, Gales B, Ettenger RB, Goodman WG: Bone disease in children and adolescents undergoing succesful renal transplantation. *Kidney Int* 53: 1358-1364, 1998
277. Velasquez-Forero F, Mondragon A, Herrero B, Pena JC: Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 11: 58-64, 1996
278. Grotz WH, Mundinger A, Gugel B. Bone fracture and osteodensitometry in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 58: 912-915; 1994
279. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR: Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 36: 160-166, 2000
280. Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren AF; Prevention of bone loss in kidney greft recipients; *Transplantation Proceedings*, 33, 1144-1145 (2001)
281. Bellorin-Font E, Rojas E, Carlini RG, Soniaga O, Weisinger JR; Bone remodeling after renal transplantation; *Kidney International*, vol. 63, supplement 85 (2003), pp: S125-S128

282. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, de Elguezabal K, Weisinger JR, Hruska KA, Bellorin-Font E; The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling; *Kidney International*, Vol 63 (2003), pp 1915-1927.
283. Casez JP, Saxenhofer H, Descoedres C: *Kidney Int* 38: 371, 1990.
284. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kid Dis*. 28:105-114; 1996
285. Grotz WH, Munding FA, Rasenack J: Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2096-100, 1995
286. Kwan JTC, Almond MK, Evans K, Cunningham J. Changes in total body mineral content and regional bone mineral density in renal patients following renal transplantation. *Mimer Electrolyte Metab*; 18:166-168; 1992
287. Masse M, Girardin C, Ouimet D, Dandarino R, Boucher A, Madore F, Hebert MJ, Leblanc M, Pichette V; Initial bone loss in kidney transplant recipients: a prospective study; *Transplantation Proceedings*, 33, 1211 (2001)
288. Uğur A, Güvener N, Işıklar İ, Turan M, Erdal R, Haberal M: Osteoporosis after renal transplantation: single center experience; *Transplantation* 2001 Mar 15; 71(5):645-9
289. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol*; 13:551-558; 2002
290. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Pons F, Martinez de Osaba MJ. Evolution of bone mineral density after renal transplantation: related factors. *Nephrol Dial Transplant*; 10 (Suppl 6): 111-113; 1995
291. Sackler JP, Liu L. Heparin-induced osteoporosis. *Br J Radiol* 46:548; 1973
292. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*; 58:316; 1996
293. Giannini S, Nobile M, Sartori L: Bone density and skeletal metabolism in patients with orthopedic ileal neobladder. *L Am Soc Nephrol*; 8:1553; 1997
294. Sebastian A, Harris ST, Otaway JH, Told KM, Morris RC Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med*; 330:1776; 1994
295. Hesch R, Busch U, Prokop M, Dellling G, Rittinghaus EF. Increase of vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38h PTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int*; 44: 176-180; 1989
296. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T: Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 104: 439-446, 1999
297. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. (Review). *J Bone Miner Res*; 11:1-7; 1996
298. Kelly P, Sambrook P, Eisman J. Potential protection by cyclosporine against glucocorticoid effects on bone. *Lancet* 1989, ii: 1388
299. Mc Intyre H, Menzies B, Rigby R, Perry-Keene D, Hawley C, Hardie I; Long-term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplantation*; 9: 20-24; 1995
300. Loertscher R, Thiel G, Harder F, Brunner FP. Persistent elevation of alkaline phosphatases in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*; 36:115; 1983
301. Rich GM, Mudge GH, Laffel GL, LeBoff MS. Cyclosporine A and prednisone-associated osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*; 11:950; 1992
302. Renau A, Yoldi B, Farrerons J, Sola R, Guirado L, Gich I; Bone mass and mineral metabolism in kidney transplant patients; *Transplantation Proceedings*, 34, 407 (2002).
303. Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, Morit H; Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int* 52 (Suppl 62):S90; 1977
304. D'Erasmus E, Pisani D, Ragno A. Relationship between serum albumin and bone mineral density in postmenopausal women and in patients with hypoalbuminemia. *Horm Metab Res*; 31:385; 1999
305. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, Langman CB, Salinger MH, Sprague SM; Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants; *J Bone Miner Res* 1999 Mar; 14(3):456-63
306. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet*; 357: 342-47; 2001
307. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B: Fracture frequency after kidney transplantation. *Transplant Proc* 26: 1764; 1994
308. Chiu MY, Sprague SM, Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR Jr, Josephson MA; Analysis of fracture prevalence in kidney-pancreas allograft recipients; *J Am Soc Nephrol*. 1998 Apr; 9(4):677-83

309. Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT; Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study; *Osteoporosis Int.* 2004 Feb; 15(2):160-7
310. Torres A; Loss of bone mass after renal transplantation; *Nephron Clin Pract*; 93: c3-c4; 2003
311. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallen WM: *J Bone Miner Res* 8: 1227, 1993
312. Smets, J van der Pijl, J de Fijter, J Ringers, H Lemkes and V Hamdy; Loss of bone mass and high incidence of fractures after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation; Preliminary Report; *Nephrol Dial Transplant* 13: 1250-1255, 1998
313. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B: Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation*; 67:1218-1222; 1999
314. Yves F.C.S, Johan W. De F, Jan R, Herman H.P.J. L, Neveen A.T. H: Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation; *Kidney international Vol*; 66 2004; 2070-2076
315. Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B: Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum*; 24: 892-898; 1981
316. Shane E, Rodino MA, McMahon DJ, Adesso V, Staron RB, Seibel MJ, Mancini D, Michler RE, Lo SH; Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy; a pilot study; *J Heart Lung Transplant.* 1998 Nov; 17(11):1089-96
317. Nielsen HE, Melsen FCMS: Spontaneous fractures following renal transplantation: Clinical and biochemical aspects, bone mineral content and bone morphometry. *Miner Electrolyte Meta*; 2:323; 1979
318. W. Mark Molpus, Roland Pritchard, Graig W. Walker, Richard L. The radiographic spectrum of renal osteodystrophy. Fitzrandolph. Arkansas, January, 1991
319. Eugenidis N, Olah AJ, Haas HG. Osteosclerosis in hyperparathyroidism. *Radiology*, 105:265-75, 1972
320. Kosch M, Hausberg M, Link T, Kemkes M, Barenbrock M, Dietl KH, Matzkies F, Rahn KH, Kisters K: Measurement of skeletal status after renal transplantation by quantitative ultrasound; *Clin Nephrol* 2000 Jul; 54(1): 15-21
321. Lynn R Mack-Shipman, Donna M O'Grady, Judi M Erickson, Crage W Walker, Timothy E Moore, Tab W Burkman, James T Lane, Jennifer L Larsen: Heel ultrasonography is not a good screening tool for bone loss after kidney and pancreas transplantation; *Clin transplant* 2004; (18): 613-618
322. Link TM, Saborowski O, Kisters K, Kempkes M, Kosch M, Newitt D, Lu Y, Waldt S, Majumder S; Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high-resolution MR imaging in patients with kidney transplantation; *Osteoporosis Int* (2002) 13:119-129
323. Mary B. Leonard: Assessment of bone mass following renal transplantation in children; *Pediatr Nephrol* 2005; (20): 360-367
324. Fan S, Almond MK, Ball E. Randomized prospective study demonstrating prevention of bone loss by pamidronate during the first year after renal transplantation. *Kidney International*, vol 57 (2000), pp 684-690
325. Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren AF; Prevention of bone loss in kidney graft recipients; *Transplantation Proceedings*, 33, 1144-1145 (2001)
326. Hachulla E, Cortet B: Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. *Rev Med Interne*; 19:492-500; 1998
327. Weber K, Hoffmann A, Leb G: Therapy of osteoporosis: strategies for individualized treatment. *Wien Med Wochenschr*; 149: 489-492; 1999
328. Shapiro R, Jordan NIL; Scantlebury VP. Outcome after steroid withdrawal in renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transpl Proc*; 30: 1375-77; 1998
329. Kahan BD, Podbielski J, Napoli KC, Katz SM, Meier-Kriesche HU, von Buren CT. Immunosuppressive effects and safety of a sirolimus-siklosporinlosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation*; 66: 1040-46; 1998
330. Schwarz C, Oberbauer R: The future role of target of rapamycin inhibitors in renal transplantation; *Curr Opin Urol* 2002 Mar; 12(2): 109-13
331. Gerhard Opelz, Bernd Döhler, Günter Laux: Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients; *American Journal of transplantation* 2005; (5): 720-728
332. European best practice guidelines for renal transplantaion; *Nephro Dial Transplant* 2002; 17 suppl 4: 19-20
333. Delmas PD. Osteoporosis in patients with organ transplants: a neglected problem; *Lancet*; 357: 325-26; 2001
334. Gray RES, Doherty SM, Galloway J: A double-blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis Rheum* 34:287-295, 1991

335. Montecucco C, Baldi F, Fortuna A: Serum osteocalcin (bone Gla-protein) following corticosteroid therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Comparison of the effect of prednisone and deflazacort. *Clin. Rheumatol* 7:366-371, 1988
336. Russel RGG, Dallas DJ, Oyajobi BO: In Christiansen C, Krane S Eds. *Advances in Corticosteroids*, Langhorne, Adis International Inc, p52, 1993
337. Adachi JD, Roux C, Pitt P, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, Cawley MI, Jenkins EA, Walker-Bone KE, Pack S, Stephenson GF, Laan RF, Brown J, Geusens P: A pooled data analysis on the use of intermittent siklosporinlical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 27: 2424-2431, 2000.
338. Diamond T, Mc Giugan L, Barbagalla S, Bryant C. Cyclical etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid-induced bone loss in postmenopausal women. *Am J Med*; 98: 459-463; 1995
339. Adachi JD, Cranney A, Goldsmith CH; Intermittent cyclic threapy with etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *J. Rheumatol* 1994; 21: 1922-6
340. Reid IR, King AR, Alexander CJ. Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet*;1:143-6; 1988
341. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA: Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*; 67: 277-285; 2000
342. Shane E, Rivas M, McMahon DJ. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Medab*; 82: 1497-1506; 1997
343. Sambrook PN, Kelly PJ, Fontana D. Mechanics of rapid bone loss following cardiac transplantation. *Osteoporosis Int*; 4:273-276; 1994
344. Mulder H, Struys A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Br J Rheum*; 33:348-350; 1994
345. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*; 333:1437-1443; 1995
346. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G; Postmenapozal kadınların tedavisinde alendronat meta-analizi; *Endocrine Reviews* 23 (4): 508-516; 2002.
347. Saag K, Emkey R, Gruber B. Alendronate for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a multicenter U.S. study. *Arthritis Rheum*; 40 (suppl): S136; 1997
348. Parker CR, Blackwell PJ, Hosking DJ: *Calcif Tissue Int* 64 (suppl 1): S48, 1999
349. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Mitterbauer C, Steininger R, Grampp S, Klaushofer Kddelling G, Oberbauer R; Zolendronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation; *Kidney İnternational*, Vol. 63 (2003), pp. 1130-1136
350. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P. Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of biphosphonates and vitamin D. *Transplantation* 61: 1495-1499, 1996
351. Riemens SC, Oostdijk A, van Doormaal JJ: Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate, calcium and alphacalcidol. The Liver Transplant Group, Groningen. *Osteoporosis İnt* 6: 213-218, 1996
352. Rodd C: Bisphosphontes in dialysis and transplantation patients: efficacy and saefty issue; *Curr Gastroenterol Rep* 2002 Dec; 4(6): 513-6
353. De Sevaux RGL, Hoitsma AJ, Corstens FHM, Wetzels JFM; Treatment with vitamin D and Calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study; *J Am Soc Nephrol* 13:1608-1614, 2002
354. Nishieka T, Kurayama M, Yasuda T. Nasal administration of salmon calcitonin for prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with nephrosis. *J Pediatrics*; 118:703-707; 1991
355. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L. Calcitonin and biphosphonate treatment and bone loss after liver transplantation. *Calcif Tiss Int*; 57:15-19; 1995
356. Nordal KP, Halse J, Kronborg J, Dahl E: The effect of nasal calcitonin on bone minmeral density in renal transplant recipients (Abstract). In: *7th ESOT Congress Abstract Book*, pp 112, 1995
357. Valimaki MJ, Kinnunen K, Violin L: A prospective study of bone loss and döngü after allogeneic bone marrow transplantation: Effect of calcium supplementation with or without calcitonin. *Bone Marrow Transplant* 23: 355-361, 1999
358. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet*; 357: 342-47; 2001
359. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, Hutchinson AJ: Effect of 1.25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long term renal transplantation. *Am J Kidney Dis*; 35: 227-236; 2000

360. Setterberg L, Sandberg J, Elinder CG, Nordenström J: Bone demineralization after renal transplantation: Contribution of secondary hyperparathyroidism manifested by hypercalcemia. *Nephrol Dial Transplant*; 11:1825-1828; 1996
361. Talalaj M, Gradowska L, Marcinowska, Suchowierska E, Durlik M, Gaciong Z, Lao M; Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 28: 3485-3487, 1996
362. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Ghoneim MA; Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D; *J Am Soc Nephrol* 14: 2975-2979, 2003
363. Torres A, Garcia S, Gomez A, Gonzalez A, Barrios Y, Concepcion M, Hernandez D, Garcia JJ, Checa MD, Lorenzo V, Salido E; Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation; *Kidney Int.* 2004 Feb; 65(2); 705-12
364. Steiner RW, Ziegler M, Halasz NH. Effect of daily oral vitamin D and calcium therapy, hypophosphatemia and endogenous 1,25dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients. *Transplantation*; 56:843; 1993
365. Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ: Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 222:330-332, 1983
366. Reed BY, Zerwekh JE, Antrich PP, Pak CYC: Fluoride stimulated (3H) thymidine uptake in a human osteoblastic osteosarcoma cell line is dependent on transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res* 8:19-25, 1993
367. Meunier PJ, Brancon D, Chavassieux P. Treatment with fluoride. In: Christiansen C, Johansen JS, Riis BJ, eds. *Osteoporosis*. Copenhagen: Osteopress; 824-828; 1987
368. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Arnaud CD: Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest*; 102:1627-1633; 1998
369. Compston J: Risk factors of Osteoporosis. Arden NK, Spector TD: *Osteoporosis illustrated*, chapter 2; 17-35
370. Rosen CJ, Chestnut CH 3rd, Mallinak NJ: The predictive value of biochemical markers of bone turnover for mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*; 82:1904-1910, 1997
371. Link TM, Saborowski O, Kisters K, Kempkes M, Kosch M, Newitt D, Lu Y, Waldt S, Majumder S; Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high-resolution MR imaging in patients with kidney transplantation; *Osteoporosis Int* (2002) 13:119-129
372. Haberal M, Emiroğlu R, Dalgıç A, Karakayalı H, Moray G, Bilgin N. The impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.* 2004 Mar; 36 (2 Suppl): 143S-147S
373. Dalgıç A, Boyvat F, Karakayalı H, Moray G, Emiroğlu R, Haberal M. Urologic complications in 1523 renal transplantations: The Baskent University experience. *Diyaliz Transplantasyon ve Yanık Dergisi.* 16 (2 Suppl): 66 (2005)
374. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrinol Rev*; 17:333-68, 1996
375. Garnero P, Hausher E, Chapuy MC: Markers of bone resorption predict hip fracture risk in elderly women: The EPIDOS Prospective study. *J Bone Miner Res*; 11:1531-1538, 1996
376. Akesson K, Vergnaud P, Gineyts E, Delmas PD, Obant KJ: Biochemical evidence for decreased bone formation and increased bone resorption in women with hip fracture. In: Christiansen C, Overgaard K(eds) *Osteoporosis*, Vol I. Osteopress APS: Denmark pp 362-363, 1990
377. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD; Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment; *J Clin Endocrinol Metab* 79:1693-700, 1994
378. Garnero P, Gineyts E, Riou JP, Delmas PD. Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease; *J Clin Endocrinol metab* 79:780-5, 1994
379. Harry Genant: Radiology of osteoporosis. Favus MJ: *Primer on the metabolic bone disease*. 2 edition, Chapter 57: 229-239
380. Keen R: Treatment of Established Osteoporosis. Arden NK, Spector TD: *Osteoporosis illustrated*, chapter 7; 101-120
381. *United Network of Organ Sharing (UNOS) OPTN/SR 1996 annual report- graft/patient survival*
382. Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth Official Report; 1996. *J Heart Lung Transplant*; 15:655-674; 1996
383. Babarykin D, Adamsone I, Amerika D, Folkmane I, Rozental R: Disorders of calcium metabolism at various times after renal transplantation; *Ann Transplant* 1999; 4(1): 46-53
384. Shane E, Rivas M, Staron RB. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1740-1746

385. Tokumoto T, Tanabe K, Toma H, Akiba T: Treatment of bone disease in chronic kidney disease and renal transplant under K/DOQI clinical practice guidelines; *Clin Calcium* 2004 May; 14(5): 710-8
386. Parker CR, Freemont AJ, Blackwell PJ, Grainge MJ, Hosking DJ: Cross-sectional analysis of renal transplantation osteoporosis; *J Bone Miner Res* 1999 Nov; 14(11): 1943-51
387. Joy MS, Neyhart CD, Dooly MA: A multidisciplinary renal clinic for corticosteroid-induced bone diseases; *Pharmacotherapy* 2000 Feb; 20(2): 206-16
388. Hajkova B, Erben J, Fixa P, Kubes L, Priborsky J, Herout V: Bone metabolism in patients after kidney transplantation; *Vnitş Lek*: 1989 Mar; 35(3): 271-7
389. Montalban C, De Francisco AL, Marinoso ML, Zubimendi JA, Unzueta MG, Amado JA, Arias M: Bone disease in long-term adult kidney transplant patients with normal renal function; *Kidney Int Suppl* 2003 Jun; (85): 129-32
390. Kusec V, Smalcelj R, Cvijetic S, Rozman B, Skreb F: Determinants of reduced bone mineral density and increased bone turnover after kidney transplantation; *Croat Med J* 2000 Dec; 41(4): 396-400
391. Boot AM, Nauta J, Hokken-Koelega AC, Pols HA, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM: Renal transplantation and osteoporosis; *Arch Dis Child* 1995 Jun; 72(6): 502-6
392. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, Sobh MA, Ghoneim MA: Bone loss in pediatric renal transplant recipients; *Nefrologia* 2003; 23 Suppl 2: 131-4
393. Trabulus S, Apaydin S, Altuparmak MR, Seyahi N, Sariyer M, Serdengeçti K, Ereğ E: Osteoporosis after renal transplantation; *Nefrologia* 2003; 23 Suppl 2: 127-30
394. D'Angelo A, Calo L, Giannini S, Carraro G, Bonfante L, Favaro S, Zaninotto M, Perin N, Di Landro D, Rigotti P, Antonello A: Parathyroid hormone and bone metabolism in kidney-transplanted patients; *Clin Nephrol* 2000 Nisan; 53(4): 19-22
395. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG: Bone mineral density changes within six months of renal transplantation; *Transplantation* 2003 Jun 15; 75(1): 49-54
396. Caglar M, Adeera L: Factors affecting bone mineral density in renal transplant patients; *Ann Nucl Med* 1999 Jun; 13(3): 141-5
397. Acott PD, Crocker JF, Wong JA: Decreased bone mineral density in the pediatric renal transplant population; *Pediatr Transplant* 2003 Oct; 7(5): 358-63
398. Kusec V, Smalcelj R, Cvijetic S: Parathyroid hormone and bone mass after kidney transplantation; *Acta Med Croatica* 2002; 56(1): 17-20
399. Montagnino G, Tarantino A, Segoloni GP, Cambi V, Rizzo G, Altieri P, Castagneto M, Salvadori M, Cossu M, Pisani F, Carmellini M, Mastrangelo F, Ferrara R, Ponticelli C: Long-term results of a randomized study comparing three immunosuppressive schedules with cyclosporine in cadaveric kidney transplantation; *J Am Nephro* 2001 Oct; 12(10): 2163-9
400. Van Straalen JP, Sanders E, Prummel MF, Sanders GT: Bone-Alkaline phosphatase as indicator of bone formation; *Clin. Chim Acta* 1991 Sep 14; 201(1-2): 27-33
401. Boots JM, Christiaans MH, Van Hooff JP: Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients; *Drug* 2004; 64(18): 2047-73
402. Roe SD, Porter CJ, Godber IM, Hosking DJ, Cassidy MJ: Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients; *Osteoporos Int* 2005 Feb; 16(2): 142-8
403. Negri AL, Plantalech LC, Russo Picasso MF, et al. Post-transplantation osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 1999; 59(6): 777-86.
404. Takeo Y, Tominaga K, Tsuji H, Yoh K, Nakano K: Spontaneous fracture and osteoporosis following renal transplantation; *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1989 May; 63(5): 507-13
405. Organ transplantation and osteoporosis; *Curr Opin Rheumatol* 1995 May; 7(3): 255-61
406. Naiker IP, Govender S, Naicker S, Dawood S, Haffjee AA, Seedat YK: Avascular necrosis of bone following renal transplantation; *S Afr Med J* 1993 Sep; 83(9): 646-9
407. Gottlieb MN, Stephens MK, Lowrie EG, Griffiths HJ, Kenzora J, Storm TB, Lazarus JM, Tilney NL, Merrill JP: A longitudinal study of bone disease after successful renal transplantation; *Nephron* 1978; 22(1-3): 239-48
408. Solomon L, Erken EH: Osteonecrosis following renal transplantation; *S Afr Med J* 1975 Jun 28; 49(27): 1082-7
409. Cohen A, Sambrook P, Shane E: Management of bone loss after organ transplantation; *J Bone Miner Res* 2004 Dec; 19(12): 1919-32
410. *Hodsman AB*: Fragility fracture in dialysis and transplant patients; *Perit Dial Int* 2001; 21 Suppl 3: 247-55
411. Spiechowicz U, Kokot F, Wiecek A: Markers of calcium-phosphate metabolism and bone alterations in long term kidney transplant patients; *Przegl Lek.* 60 (11):690-4; 2003
412. Uğur A, Güvener N, Işıklar I, Karakayalı H, Erdal R: Efficiency of preventive treatment for osteoporosis after renal transplantation; *Transplantation proceedings* 2000; (32) 556-557

413. Gomez Alanso C, Naves Diaz M, Rodriguez Garcia M, Fernandez Martin JL, Cannata Andia JB: Review of the concept of Vitamin D sufficiency and insufficiency; *Nefrologia* 2003; 23 Suppl 2: 73-7
414. Wissing, Martin K: A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal transplant patients receiving low doses of steroids; *Transplantation* 2005 Jan 15; 79(1): 108-115
415. Richer E, Lewis MA, Odvina CV, Vazquez MA, Smith BJ, Peterson RD, Poindexter JR, Antich PP, Pak CY: Reduction in normalized bone elasticity following long-term biphosphonate treatment as measured by ultrasound critical angle reflectometry; *Osteoporos Int* 2005 Feb; 22
416. Tanacı N, Karakoşe H, Güvener N, Tütüncü NB, Çolak T, Haberal M: Influence of 1,25 Dihydroxyvitamin D3 as an immunomodulator in renal transplant recipients; *Transplantation proceedings* 2003; (35) 2885-2887

8. EKLER

EK 1: Osteoporoz için risk faktörleri (31, 32)

Primer Osteoporoz

- 50 yaş altında geçirilmiş fraktür hikayesi.
- Fraktür hikayesi olan ebeveyn.
- Sigara kullanımı
- 57,5 kg altında vücut ağırlığı veya 153 cm üzerinde boy

Sekonder Osteoporoz

1. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- Beyaz ırk.
- İlerlemiş yaş.
- Narin vücut yapısı veya zayıf sağlık durumu.
- Demans

2. Modifiye edilebilir risk faktörleri

- Yetersiz kalsiyum alımı.
- Yeme bozukluğu (Anorexia Nevroza, diyetle yetersiz kalsiyum ve vitamin D veya aşırı protein, kafein ve lif alımı.
- Hipogonadizm; düşük testosteron seviyesi (erkeklerde).
- Premonopozal estrogen yetersizliği (1 yıldan fazla amenore veya 45 yaşından önce menopoz).
- Aşırı alkol alımı.
- Fiziksel inaktivite.
- Görme bozukluğu.
- Nörolojik bozukluk.
- Yetersiz gün ışığı maruziyeti.
- Genetik
- Prematür menopoz/ ooferektomi.
- Sigara kullanımı.
- İlaçlar
Kortikosteroidler.
Tiroksin.
- Cushing sendromu.
- Hipertiroidizm.
- Hiperparatiroidizm.
- Gastrektomi.
- Multiple miyelom.
- Hipopitüitarizm.
- Enflamatuar artitler ve bağ dokusu hastalıkları.

EK 2 : Düşmeden korunmak için alınması gereken çevresel önlemler (71)

| | |
|--------------|---|
| Taban yüzeyi | <ul style="list-style-type: none">• Kısa tüylü halı kullanımı.• Halı kenarının aşağı dikilmesi, kilimlerin kaldırılması.• Parke veya tabanların kuru ve temiz tutulması.• Kaygan olmayan balmumu kullanımı.• Eşiklerin ortadan kaldırılması veya 1,2 cm'den kısa olması.• Kordon ve tellerin ortadan kaldırılması.• Dağınıklığın azaltılması. |
| Işıklandırma | <ul style="list-style-type: none">• Koridor ve merdivenlerin iyi ışıklandırılması.• Avize veya dondurulmuş ampul kullanarak göz kamaştırıcı ışığın azaltılması.• Işık düğmelerinin kolay ulaşır olması. |
| Yatak odası | <ul style="list-style-type: none">• Sert şilte kullanımı.• Yatağın kişinin ayaklarıyla rahatça yere degebilecek kadar alçak olması.• Başucu dolabının yataktan ulaşılır olması.• Yataktan ulaşılabilir çağrı düğmesi ve ışık düğmesi olması.• Mobilyaların kişiye yürüme sırasında destek sağlayacak şekilde yerleştirilmesi. |
| Banyo | <ul style="list-style-type: none">• Taban yüzeyinin kaygan olmaması.• Tuvalet ve banyo veya duşa yakın olan duvara tutunma kollarının monte edilmesi.• Tuvalet oturaklarının transfere kolaylıkla izin verecek yükseklikte olması.• Duş veya banyoda yerinin olması ve lastik paspas kullanımı. |
| Telefon | Telefonun yerden ulaşılabilir olması. |

EK 3 : Renal osteodistrofinin histolojik sınıflandırması (18)

| Hastalık | Patogenez | Sıklık (%) |
|--------------------------|---|------------|
| Osteitis Fibroza | Sekonder Hiperparatairoidizm | 53 |
| Osteomalazi | Aluminyum Birikmesi | 7 |
| Adinamik Kemik Hastalığı | Parathormon süpresyonu, Aluminyum Birikmesi | 2 |
| Miks Osteopati | Sekonder Hiperparatiroidizm, Aluminyum Birikmesi | 13 |

EK 4 : İmmüsupresif ilaçların kemik ve mineral metabolizması üzerine etkisi (218)

| İmmüsupresif ilaç | Kemik ve mineral metabolizma üzerinde etkisi |
|--|---|
| Glukokortikoid <ul style="list-style-type: none">• Sistematik etki• Kemik üzerine direk etki | Bağırsaktan net kalsiyum emilimini azaltır. Üriner kalsiyum atılımını artırır. PTH düzeyini yükseltir. Büyüme hormonu üretimini azaltır. Adrenal gonadal androjen ve estrogenleri azaltır. <ul style="list-style-type: none">• Osteoblast aracılıklı kemik üretimini azaltır.• Kemik yıkımını artırır. |
| Kalsinörin-fosfataz inhibitörü*: (Siklosporin A (ve G) ve Takrolimus (FK 506)) | Kemik yıkımını artırır. Kemik yapımı ve serum osteokalsin seviyesini yükseltir. Osteoporoz (yıkım > yapımı) Gonadal steroid üretimini azaltır. |
| Sirolimus (<i>Rapamysin*</i>) | Kemik remodelingi hızlandırır. Boylamsal büyümeyi inhibe eder. Kemik hacmi üzerine kısa süreli etkisi yoktur. |
| Azatiopurin* | Osteoklast sayısını artırır. Kemik hacminde değişiklik yapmaz. |
| Yeni ilaçlar: <ul style="list-style-type: none">• Mikofenolat mofetil*• Mizoribin• Deoksispergulin | Kemik hacminde değişiklik yapmaz Etki bilinmiyor Etki bilinmiyor |

* Bu gözlemler primer olarak hayvan çalışmalarına dayanmaktadır