



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

**BÖBREK NAKİLİ YAPILMIŞ ÇOCUKLARDA KEMİK
SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevda Yeşim BAĞCI

KAYSERİ-2019



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

**BÖBREK NAKİLİ YAPILMIŞ ÇOCUKLARDA KEMİK
SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Sevda Yeşim BAĞCI

Danışman
Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL

KAYSERİ – 2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran, yoğun çalışma şartlarına rağmen zaman ayıran, birçok konuda örnek aldığım başta değerli tez hocam Prof. Dr. Ruhan Düşünsel ve Çocuk Nefroloji departmanının değerli hocaları Prof. Dr. Hakan Poyrazoğlu, Prof. Dr. İsmail Dursun, Dr. Öğr. Üyesi Sibel Yel'e; ayrıca Uzm. Dr. Seda Pınarbaşı, Uzm. Dr. Neslihan Günay'a ve Çocuk Nefroloji hemşire ekibine,

Asistanlığım ve başasistanlığım sürecimde her zaman yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Duran Arslan ve önceki dönem Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tamer Güneş'e, ayrıca diğer öğretim üyesi hocalarımıza,

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başasistan arkadaşlarım ve diğer doktor arkadaşlarıma,

Hayatımın en renkli kişiliği can dostum Berçem'e,

Pediatric dünyamızda birlikte olgunlaştığımız Samsun hatıralarım Güllü ve Olcay'a,

Hayatımın her anında tüm zorlukları beraber aştığımız, üç kız kardeş olduğumuza şükretme sebeplerim ablam Sinem ve kardeşim Özüm'e,

Sevgisini, desteğini ve bilgisini bir gün bile esirgemeyen sevgili eşim Kazım'a,

Bu günlere gelmemde en önemli yere sahip manevi varlığım anneme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevdâ Yeşim BAĞCI

Kayseri, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER.....	16
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	16
2.1.1. Kronik böbrek hastalığının tanımı ve evrelemesi	16
2.1.2. Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi	18
2.1.3. Kronik böbrek hastalığının nedenleri	18
2.1.4. Kronik böbrek hastalığının patofizyolojisi	19
2.1.5. Kronik böbrek hastalığının tedavisi.....	20
2.1.5.1. Renal replasman tedavileri (RRT)	20
2.1.5.2. Diyaliz tedavisi endikasyonları.....	21
2.1.5.3. Periton diyalizi (PD)	21
2.1.5.4. Hemodiyaliz (HD)	21
2.1.5.5. Transplantasyon (tx)	22
2.2. Sağlıklı Kemiğin Fizyolojisi	22
2.2.1. Kemik oluşumu (Ossifikasyon, Osteogenezis).....	23
2.2.2. Kemiğin büyümesi.....	24
2.2.2.1. Modelling (Şekillenme)	24
2.2.2.2. Remodelling (Kemik yeniden şekillenmesi).....	24
2.3. Kronik Böbrek Hastalığında ve Böbrek Nakli Yapılmış Çocuklarda Görülen Mineral ve Kemik Metabolizma Bozuklukları	27

2.3.1. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının patogenezi	29
2.3.2. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının klinik bulguları	30
2.3.3. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının nakil öncesi (pre-tx) dönemde değerlendirilmesi	30
2.3.4. Nakil sonrası serum mineral ve hormon düzeyindeki değişiklikler	32
2.3.5. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarında görüntüleme yöntemleri	34
2.3.6. Renal transplantasyon sonrası osteoporoz ve kırıklar	35
2.3.7. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının tedavisi	37
2.4. Büyüme Geriliği	38
2.4.1. KBH'lı çocuklarda büyümede görülen farklılıklar	38
2.4.2. Büyüme geriliği tedavisi	39
2.4.3. Renal transplantasyon sonrası büyümeyi etkileyen faktörler	40
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER	42
4. BULGULAR	46
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	46
4.1.1. Hastaların primer hastalıklarına göre dağılımı	47
4.1.2. Hastaların diğer özellikleri	48
4.2. Hastaların Fizik Muayene Bulguları	49
4.2.1. Hastaların nakil öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	49
4.2.2. Hastaların puberte durumunun değerlendirilmesi	50
4.2.3. Hastaların el bilek grafilerinin değerlendirilmesi	51
4.3. Hastaların Nakil Öncesi ve Sonrası Serum Biyokimya Değerleri	51
4.4. Hastaların Kullandıkları İlaçlar	52
4.5. Çalışma Gruplarının Genel Özellikleri	54
4.5.1. Çalışma gruplarının antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	54
4.5.2. Çalışma gruplarının serum parametrelerinin karşılaştırılması	54
4.6. Hastaların DEXA Parametrelerinin Değerlendirilmesi	55
4.6.1. Nakil sonrası ve çalışma anı DEXA parametrelerinin karşılaştırılması	56

4.6.2. Nakil sonrası ve çalışma anı DEXA parametrelerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması	57
4.6.3. Pre-tx dönemde diyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar arasında DEXA parametrelerinin karşılaştırılması	57
4.6.4. Pre-tx dönemde serum iPTH seviyelerine göre çalışma anı DEXA parametreleri ve böbrek fonksiyon testlerinin (BFT) karşılaştırılması	58
4.6.5. Çalışma anı DEXA parametrelerinin serum D vitamini düzeyine göre karşılaştırılması.....	59
4.6.6. Hastaların nakil sonrası dönemde aldıkları Pulse Metilprednizolon (PMP) tedavisi ve toplam aldıkları steroid dozu	59
4.7. DEXA BMD ve Z Skorları İle Kemik Metabolizmasını Etkileyen Parametrelerin Korelasyonu.....	61
4.7.1. LVZS ve boy yaşı LVZS (düşük ve normal olan gruplar dahil) ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki	61
4.7.2. FBZS ve boy yaşı FBZS (düşük ve normal olan gruplar dahil) ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki	62
4.7.3. BMD değerleri ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki.....	63
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR.....	86
KAYNAKLAR	88
TUTANAK	98

KISALTMALAR

(p)	: Persentil
1,25 (OH) ₂ vit D	: Kalsitriol
25 (OH) vit D ₃	: D vitamini
ALP	: Alkalen fosfataz
bALP	: Kemik spesifik alkalen fosfataz
BFT	: Böbrek fonksiyon testleri
BH	: Büyüme hormonu
BMD	: Kemik mineral dansitesi
BUN	: Kan üre nitrojeni
CAKUT	: Böbrek ve İdrar Yollarının Doğumsal Anomalileri
CNI	: Kalsinörin inhibitörü
CS	: Kortikosteroid
CsA	: Siklosporin A
Dexa	: Dual Energy X-ray Absorptiometry
EPO	: Eritropoetin
FBZS	: Femur boynu Z skoru
FGF-23	: Fibroblast büyüme faktörü-23
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
hCRP	: Yüksek duyarlılıklı CRP
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
iPTH	: intact PTH
K/DOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LVZS	: Lumbal vertebra Z skoru
MMF	: Mikofenolat mofetil
NAPRTCS	: Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Nakli Toplulukları Çalışması
PMP	: Pulse Metilprednizolon
Post-tx	: Nakil sonrası

Pre-tx	: Nakil öncesi
PUV	: Posterior üretral valv
QUS	: Quantitative ultrasound
ROD	: Renal osteodistrofi
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SDS	: Standart deviasyon skoru
SS	: Standart sapma
TBLH	: Total body less head
TGF-beta	: Transforming growth factor-beta
Tx	: Transplantasyon, nakil
VUR	: Vezikoüreteral reflü
YD	: Yüzde değişimi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri.....	17
Tablo 2.	K/DOQI'ya göre KBH evreleri.....	17
Tablo 3.	Çocuk ve adölesanlarda normal GFH değerleri.....	18
Tablo 4.	Diyaliz endikasyonları	21
Tablo 5.	Böbrek naklinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları	22
Tablo 6.	Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının klinik bulguları.....	30
Tablo 7.	KBH evrelerine göre serum Ca, P, ALP ve PTH kontrol sıklığı ve hedef PTH değerleri	31
Tablo 8.	Yaşlara göre normal Ca, P, ALP değerleri	31
Tablo 9.	Nakil sonrası osteoporoz için risk faktörleri	36
Tablo 10.	Hastaların serum iPTH düzeylerine göre gruplandırılması	44
Tablo 11.	Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri	46
Tablo 12.	Hastaların nakil yaşları açısından cinsiyetler arası karşılaştırılması.....	46
Tablo 13.	Hastaların KBH sebepleri	47
Tablo 14.	Hastalık gruplarının tanı yaşları ve KBH sürelerine göre değerlendirilmesi.....	48
Tablo 15.	Hastaların pre-tx dönemdeki boy ve VA persentilleri	49
Tablo 16.	Hastaların nakil öncesi ve sonrası boy SDS değerleri	49
Tablo 17.	Hastaların nakil öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 18.	Hastaların nakil öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin yüzde değişimlerinin cinsiyetler arası karşılaştırması	50
Tablo 19.	Hastaların nakil öncesi ve sonrası serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 20.	Hastaların nakil öncesi iPTH durumu (89)	52
Tablo 21.	Hastaların nakil öncesi ve sonrası kullandıkları ilaçlar ve süreleri.....	53
Tablo 22.	Hastaların nakil öncesi ve sonrası kullandıkları immunsupresif ilaçlar ve süreleri.....	53

Tablo 23.	Çalışma grupları arasında antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 24.	Çalışma grupları arasında serum biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	55
Tablo 25.	Çalışma anı hastaların ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi karşılaştırılması	55
Tablo 26.	Hastaların nakil sonrası ve çalışma anı DEXA Z skorları ve BMD değerlerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 27.	Nakil sonrası ve çalışma anı DEXA parametrelerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması.....	57
Tablo 28.	Pre-tx dönemde diyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar arasında DEXA parametrelerinin karşılaştırılması	58
Tablo 29.	Pre-tx dönemde serum iPTH seviyelerine göre çalışma anı DEXA parametreleri ve böbrek fonksiyon testlerinin (BFT) karşılaştırılması.....	58
Tablo 30.	Çalışma anı DEXA parametrelerinin serum D vitamini düzeyine göre karşılaştırılması	59
Tablo 31.	Post-tx dönemde PMP alan ve almayanlar arasında DEXA parametrelerinin ve BFT değerlerinin karşılaştırılması	60
Tablo 32.	Kümülatif steroid dozuna göre gruplar arasında DEXA parametrelerinin ve kemik mineral dengesini etkileyebilecek değerlerin karşılaştırılması.....	60
Tablo 33.	LVZS ve boy yaşı LVZS ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki	61
Tablo 34.	FBZS ve boy yaşı FBZS ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki	62
Tablo 35.	BMD değerleri ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon ve proteinürinin SDBY' ye ilerlemesine olan etkisi	19
Şekil 2.	Remodellingde kemik rezorpsiyonunun başlaması	25
Şekil 3.	Osteoklastın olgunlaşması	25
Şekil 4.	RANK – OPG etkileşimi	26
Şekil 5.	Kemik yapım aşamaları	26
Şekil 6.	Boy yaşı LVZS ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler	64
Şekil 7.	Boy yaşı LVZS ile arasında negatif korelasyon saptanan parametreler	64
Şekil 8.	Boy yaşı FBZS ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler	65
Şekil 9.	Boy yaşı FBZS ile arasında negatif korelasyon saptanan parametreler	65
Şekil 10.	LV BMD ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler	66
Şekil 11.	LV BMD ile arasında negatif korelasyon saptanan parametreler	66
Şekil 12.	FB BMD ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler	67
Şekil 13.	Ön kol BMD ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler	67
Şekil 14.	Ön kol BMD ile arasında negatif korelasyon saptanan parametreler	68

ÖZET

Giriş: Kronik böbrek hastalığı böbrek fonksiyonlarının kaybı sonucu gelişen bir hastalık sürecidir. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediğinde hasta renal replasman tedavileri ile hayatta kalabilir. Renal transplantasyon en ideal tedavi yöntemidir, ancak yüksek morbidite, mortalite ve komplikasyonlar nedeni ile yeni bir hastalık durumu olarak kabul edilmektedir. Renal transplantasyon yapılmış çocukta böbrek fonksiyon testleri normal değerlere gelse bile kemik sağlığının iyi olmaması ve büyüme geriliği gibi birçok sorun görülebilmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı renal transplantasyon yapılmış hastaların kemik sağlığının değerlendirilmesi ve üzerinde etkili faktörlerin belirlenmesidir.

Yöntem: Çalışmaya 18 yaşından önce böbrek nakli yapılmış 30 hasta ve benzer yaş aralığında 30 sağlıklı çocuk alındı. Çalışmanın retrospektif bilgileri hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların nakilden önceki antropometrik ölçümleri ve serum biyokimyasal parametreleri çalışma anı ölçümleri ile karşılaştırıldı. Kesitsel çalışma aşamasında ise hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri ve serum biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldı. Hastalar serum iPTH, D vitamini düzeyleri ve kullandıkları steroid tedavilerine göre gruplandırılarak DEXA parametreleri karşılaştırıldı. Son olarak böbrek nakilli çocuklarda kemik sağlığı ile ilgili faktörleri belirlemek amacıyla DEXA BMD ve Z skorları ile kemik sağlığını etkileyebilecek parametreler arasında korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların %63,4'ü (n=19) erkek olup nakil yapılma yaşı açısından cinsiyetler arasında fark saptanmadı. KBH sebepleri arasında en sık CAKUT (%46,7) grubu olduğu tespit edildi. Nakil öncesi dönemde hastaların yaklaşık %50-60'ının boy ve vücut ağırlığının 3 persentilden küçük olduğu ve nakil sonrası boy SDS, VA SDS ve VKİ değerlerinin nakil öncesine göre yüksek olduğu tespit edildi. Hastaların %40'ında kemik yaşının takvim yaşına göre geri olduğu tespit edildi. Çalışma gruplarından hasta grubunun antropometrik ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Çalışma grupları arasında serum parametreleri karşılaştırıldığında hasta grubunda iPTH, Cr, hCRP değerlerinin anlamlı yüksek, eGFR, Mg, albumin ve HCO₃ değerlerinin anlamlı düşük olduğu tespit edildi. bALP açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Boy yaşı LVZS değerlerine göre, hastaların %3,6'sında osteoporoz, %21,4'ünde osteopeni saptandı. Kümülatif steroid dozuna göre DEXA parametreleri karşılaştırıldığında kümülatif steroid dozu düşük olan grupta LV BMD değeri yüksek saptandı. Boy yaşı LVZS ile kullanılan steroidin süresi ve dozu arasında negatif korelasyon saptandı. Boy yaşı FBZS ile kullanılan takrolimus ve MMF süreleri arasında pozitif, serum iPTH ve kullanılan steroid ve kalsiyum süreleri arasında negatif korelasyon belirlendi. LV, FB ve ön kol BMD ile nakil sonrası dönemde kullanılan steroidin süresi ve dozu arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Hastaların nakil sonrası boy SDS, VA SDS ve VKİ değerlerinin nakil öncesi değerlerine göre daha iyi olmasına karşın sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında hala belirgin büyüme geriliğinin olduğu tespit edildi. Serum bALP düzeylerinin renal osteodistrofi açısından belirleyici olmadığı görüldü. Hastaların çekilen DEXA parametrelerinin önceki değerlerine göre daha iyi sonuçlandığı belirlendi. Bu çalışmada kullanılan ön kol DEXA uygulamasının rutin kullanılabilmesi için daha fazla literatür verisine ihtiyaç olduğu, renal transplantlı hastalarda kemik sağlığının ve büyümenin sağlıklı çocuklara göre geri kalmasında en önemli faktörün kortikosteroidler olduğu görüşüne varıldı.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda kronik böbrek hastalığı, kemik mineral dansitesi, CKD-MBD, osteoporoz, kortikosteroid, bALP, DEXA

ABSTRACT

Intro: Chronic kidney disease is a process that results in loss of renal functions. When the disease progresses to end stage renal failure, renal replacement therapies are warranted. Renal transplantation is the best treatment, but it is considered as a new disease condition because of high morbidity, mortality and complications. Although renal functioning tests return to normal with renal transplantation, many problems such as poor bone health and growth retardation can be seen in children.

Aim: The aim of this study was to evaluate and determine the factors affecting the bone health parameters of patients who had undergone renal transplantation.

Patients and Methods: 30 patients who had undergone kidney transplantation before age of 18 and 30 healthy children included in this study. Retrospective information was obtained from patient's data. Anthropometric measurements and serum biochemical parameters were compared between pre-transplantation and post-transplantation period of the patients and also post-transplantation period parameters of patients were compared with control groups. Patients were grouped according to serum levels of iPTH, vitamin D and also status of steroid treatment. DEXA parameters of patients were compared between these groups. Finally, correlation analysis between all clinical and laboratory parameters of patients and DEXA parameters were studied in order to determine bone health related factors in kidney transplanted children.

Results: Nineteen (63.4%) patients were male. There was no difference for the age of transplantation between the genders. The most common cause of CKD was CAKUT (46.7%) in patient group. In the pre-transplant period, approximately 50-60% of the patients height and body weight percentiles were less than three percentil. Height SDS, weight SDS and BMI of patients after transplantation period were found to be higher than those of before transplantation. The bone age of the patients, was found to be lower than the chronologic age of them in %40. The anthropometric parameters of patient group were significantly lower than the control group. When the serum parameters were compared between the study groups, it was found that iPTH, Cr, hCRP values were significantly higher, eGFR, Mg, albumin and HCO₃ values were significantly lower in patient group than the control group. There was no difference between two groups in

terms of bALP. According to height age-matched LVZS, 3,6% of the patients were osteoporotic and 21,4% of the patients were osteopenic. When the DEXA parameters were compared between groups according to the cumulative steroid dose, the LV BMD was found to be higher in the low cumulative steroid dose group. There was a negative correlation between height age-matched LVZS and duration of steroid treatment and cumulative dose. There was a positive correlation between height age-matched FBZS and duration of tacrolimus and MMF treatment, a negative correlation between height age-matched FBZS and serum iPTH, duration of steroid and calcium treatment. There was a negative correlation between LV, FB and forearm BMD and the duration and dose of steroid treatment in the post-tx period.

Conclusions: Although height SDS, weight SDS and BMI values of the patients after transplantation were better than the pre-transplant values, there was still significant growth retardation compared to healthy children. Serum bALP levels were not predictive for renal osteodystrophy. DEXA parameters of patients were better than their previous values. In this study, corticosteroid treatment was found to be the most important factor of bone health and growth in renal transplant patients. In addition we need more literature data for the use of forearm DEXA application routinely in this population.

Key Words: Chronic kidney disease in children, bone mineral density, CKD-MBD, osteoporosis, corticosteroid, bALP, DEXA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı çocuklarda prevalansı gittikçe artan, erken tanı alması gereken, ilerleyici, süregen, önemli bir toplum sağlığı problemidir. Bu süreçteki olgular için son dönem böbrek yetmezliği kaçınılmazdır. Risk faktörlerinin belirlenmesi, önlemlerin alınması ve uygun tedavinin verilmesi ile bu gidişat yavaşlatılabilir (1). Hastanın son dönem böbrek yetmezliğine ulaştığında hayatını idame ettirebilmesi renal replasman tedavileri ile mümkündür. Renal replasman tedavileri periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyondur (2,3). Diyaliz yöntemlerinden ülkemizde ve dünyada çocuk yaş grubunda en sık periton diyalizi tercih edilmektedir (4,5). Renal transplantasyon ise en ideal tedavi yöntemidir, ancak mortalite ve morbiditesi yüksek bir cerrahidir. Ayrıca transplantasyon sonrasında elektrolit imbalansı, metabolik asidoz, enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonların yanında özellikle mineral ve kemik metabolizma bozukluklarının önemli bir mortalite ve morbidite kaynağı olması nedeni ile yeni bir hastalık süreci olarak kabul edilmektedir (6). Yine de böbreğin birçok görevinin yerine getirilmesi hususunda transplantasyonun diyaliz tedavilerinden üstün olduğu bilinmektedir.

Renal osteodistrofi mineral ve kemik metabolizmasını ilgilendiren hastalıkların genel adıdır. Nakil öncesinde var olmakla birlikte nakil sonrasında da gelişebilmektedir (7). Nakile özgü tedavilerin etiyolojideki rolü büyüktür. Kırık riskini arttıran ve büyüme geriliğine sebep olan renal osteodistrofi önlenabilen bir hastalıktır. Bu sebeple kronik böbrek hastalığı döneminden itibaren hastaların kemik sağlığı ile ilgili biyokimyasal parametreleri, vitamin düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri ve kan gazları yakın takip edilmeli, herhangi birinde bozulma durumunda uygun tedavi başlanmalıdır (2,3).

Mineral ve kemik metabolizması hastalıklarının değeriendirilmesinde altın standart tanı yöntemi kemik biyopsisidir, ancak invaziv olması nedeniyle rutin uygulanmamaktadır (8). DEXA kolay ulaşılabilir, ucuz, kısa süreli ve radyasyon riski düşük bir tetkiktir. Kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği dönemindeki hastaların ve böbrek nakli yapılmış çocukların kemik sağlığının ve verilen tedavinin değeriendirilmesinde güvenle kullanılmaktadır (9).

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen böbrek nakli yapılmış hastaların kemik sağlığının değeriendirilmesi ve bunun üzerinde etkisi olabilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca serum bALP düzeylerinin ve ön kol DEXA uygulamasının daha belirleyici bir belirteç olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek yapısının bozulması, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Erişkin yaş grubuna göre çocuklarda daha az görülmekle birlikte uzun dönemde komplikasyonlara neden olmaktadır. Büyümekte olan çocuklarda KBH; endokrin, hematopoetik, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi gibi sistemleri etkileyerek geri dönüşümsüz sekellere yol açabilmektedir. KBH genetik, immünolojik, metabolik, travmatik veya enfeksiyona bağlı gelişebilmekte olup hepsinde ortak bir hasar yolağı meydana gelmektedir. Ortaya çıkan fonksiyon bozukluğu ilerleyicidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi, ilerleyici böbrek hasarı ve fonksiyon kaybını ve buna bağlı gelişebilecek morbiditeleri önlemede ya da geciktirmede çok önemlidir (1-3).

2.1.1. Kronik böbrek hastalığının tanımı ve evrelemesi

KBH, glomerüler filtrasyon hızından (GFH) bağımsız böbrek hasarı bulgularının (patolojik, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile ispatlanmış fonksiyonel ve/veya yapısal böbrek bozuklukları) üç ay ya da daha uzun süre var olması veya böbrek hasarı olsun ya da olmasın, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak GFH'nin üç ay ya da daha uzun süre $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır (10) (Tablo 1).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri (10)

Aşağıdaki kriterlerden biri varsa KBH tanısı konulmaktadır	
1. GFH’de azalma olsun ya da olmasın, böbrek hasarı bulgularının üç ay ya da daha uzun süre var olması (yapısal ya da fonksiyonel böbrek bozukluklarının kanıtlarının olması)	
* böbrek biyopsisinde bozukluk olması	
* kan veya idrar tetkiklerinde bozukluk olması	
* görüntüleme yöntemlerinde bozukluk olması	
2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak GFH’nin üç ay ya da daha uzun süre 60 ml/dk/1,73 m ² ’nin altına inmesi	

2002 yılında National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) KBH evrelemesini yapmıştır. Evre V KBH, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak isimlendirilmiş ve GFH’nin 15 ml/dk/1,73 m² ‘den düşük olması ya da renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmıştır (10) (Tablo 2).

Tablo 2. K/DOQI’ya göre KBH evreleri (10)

Evre	Tanımlama	GFH (ml/dk/1,73 m ²)
I	Normal veya artmış GFH ile birlikte olan böbrek hasarı	≥ 90
II	GFH’de hafif bir azalma ile birlikte olan böbrek hasarı	60-89
III	GFH’de orta dereceli azalma	30-59
IV	GFH’de ciddi azalma	15-29
V	Böbrek yetmezliği (RRT ihtiyacı)	<15

GFH yaş, cinsiyet ve vücut kitlesine göre değişmektedir. Genç erişkinlerde GFH’nin 120-130 ml/dk/1,73 m² düzeyleri normal kabul edilmektedir. Yenidoğan döneminden iki yaşına kadar GFH değerleri artarak iki yaşında erişkin GFH değerlerine ulaşır. Bu sebeple iki yaşından küçük hastalarda evreleme sistemi kullanılmamaktadır (10).

Yaşlara göre değişen normal GFH değerleri Tablo 3’te verilmiştir. Konjenital anomali ile doğan bebekler üç ay süre dikkate alınmadan KBH kabul edilmektedir.

Tablo 3. Çocuk ve adölesanlarda normal GFH değerleri (10)

Yaş (Cinsiyet)	GFH ort±SS* (ml/dk/1,73 m ²)
1 hafta (kız, erkek)	41±15
2-8 hafta (kız, erkek)	66±25
>8 hafta (kız, erkek)	96±22
2-12 yaş (kız, erkek)	133±27
13-21 yaş (erkek)	140±30
13-21 yaş (kız)	126±22

*Standart sapma

2.1.2. Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi

Çocuklarda SDBY’nin insidans ve prevalansı ülkeden ülkeye değişmektedir. Yapılan bir çalışmada Avrupa’da Evre III-IV KBH insidansı milyonda 11-12, Evre IV-V milyonda 8, Latin Amerika’da milyonda 2,8-15,8, Ortadoğu ve Güney Doğu Asya’da milyonda 38 olarak belirtilmiştir (11). Türkiye’de 5-18 yaş arası çocuklarda, GFH 90 ml/dk/1,73 m²’den düşük hastaların prevalansı yüzde 3,47 iken GFH 75 ml/dk/1,73 m²’den düşük hastaların prevalansı yüzde 0,94 olarak bildirilmiştir (12).

CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışması 10748 erişkin birey ile yapılmış olup KBH prevalansı %15,7 olarak saptanmıştır (13).

2.1.3. Kronik böbrek hastalığının nedenleri

KBH sebepleri çocukluk yaş grubunda erişkinlerden farklılık göstermektedir.

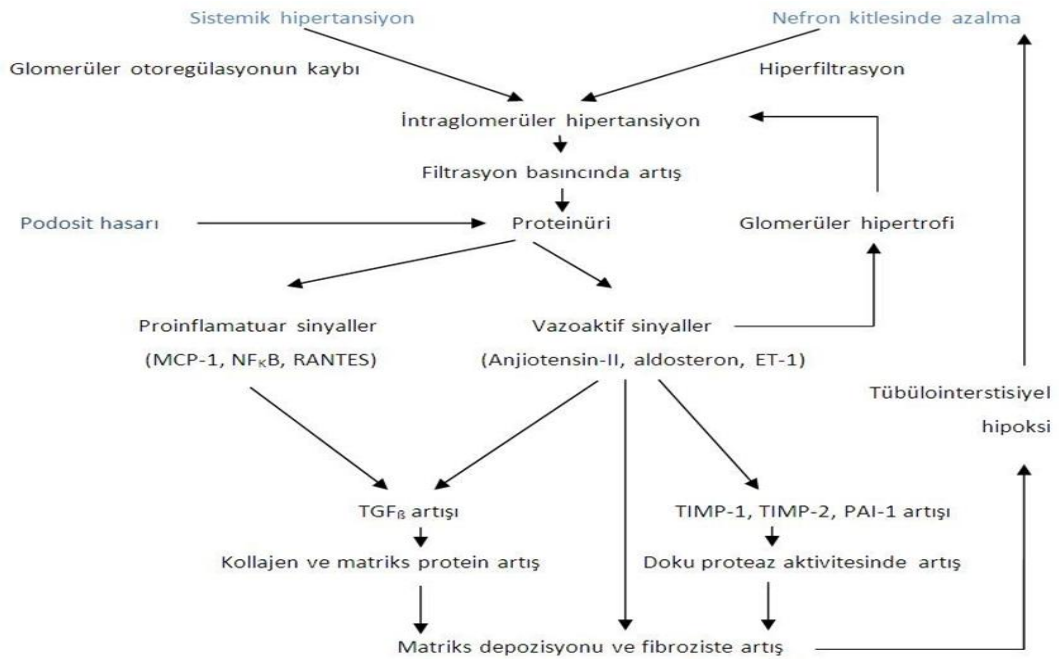
Bek ve ark.’nın (14) yaptığı çalışmada ülkemizdeki çocukların %50,7’sinin ürolojik problemler/tubulointerstisiyel hastalıklar, %12,6’sının böbreğin kistik hastalıkları, %11,4’ünün ise primer glomerülonefritler olduğu gösterilmiştir. North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study (NAPRTCS)’nin 21 yaş altı 7000’den fazla hasta içeren verilerine göre KBH’nın en sık nedeninin böbrek ve idrar yollarının doğuştan anormallikleri (%48) olduğu bildirilmektedir (15).

2.1.4. Kronik böbrek hastalığının patofizyolojisi

KBH böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı sonucu biyokimyasal ve klinik bulguların süregelen bozulması ile devam eden bir hastalık sürecidir. Altta yatan yapısal, metabolik, genetik hastalık ortadan kaldırılrsa bile böbrek hasarı ilerleyebilmektedir (16). Böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyici bozulmada en önemli sebeplerin hiperfiltrasyon hasarı, proteinüri, sistemik ve intrarenal hipertansiyon (HT), böbrekte kalsiyum (Ca), fosfor (P) birikmesi ve hiperlipidemi olduğu belirtilmektedir.

En çok kabul gören teori hiperfiltrasyon hasarıdır. Nefron kaybı, sitokin aktivasyonuna neden olmakta ve sağlam glomerüllerde mezengial hücre ve matriks artışı ile sonuçlanmaktadır. Kalan nefronlarda da glomerüler kan akım hızında artış meydana gelmektedir. Bu sürecin hasar görmemiş nefronlarda glomerüler skleroza sebep olduğu ve kısır döngü ile nefron kaybının ilerlediği düşünülmektedir (17) (Şekil 1).

Proteinüri glomerüler kapiller duvarına doğrudan toksik etki, hipertansiyon hiperfiltrasyon hasarını artırıcı etki, hiperlipidemi ise oksidan etki ile doku harabiyeti yaparak nefron fonksiyonlarında azalmaya sebep olmaktadır (18).



Şekil 1. Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon ve proteinürinin SDBY'ye ilerlemesine olan etkisi (19)

2.1.5. Kronik böbrek hastalığının tedavisi

KBH'da böbreğin filtrasyon ve hormonal işlevlerindeki kaybın nedenine, ilerlemesine ve sonuçlarına yönelik tedavi ömür boyu sürdürülmelidir. KBH'nın ilerlemesinin önlenmesindeki tedavi yaklaşımlarına genel anlamda konservatif tedavi adı verilmektedir. Dislipidemi tedavisi, anemi için erken dönemde eritropoetine (EPO) başlanması, serum fosfor dengesi için oral alımın azaltılması ve diyetle protein kısıtlamasını kapsamaktadır. Serum albumin düzeyinin <4 g/dl, kalsiyum <9,5 mg/dl, fosfor >5,5 mg/dl, BUN >20 mg/dl ve hematokrit <%33 olmasının SDBY'ye ilerlemede risk faktörü olduğu NAPRTCS verilerinde yer almaktadır (15).

Kemik sağlığı açısından kalsiyum ve fosfor dengesi dikkatle izlenmelidir. Dengeyi sağlamak için fosfat tutucu antiasitler, kalsiyum ve vitamin D verilebilir. Takiplerde kan gazı tetkikinde asidoz belirlenmesi halinde bikarbonat kullanılabilir (16).

Antihipertansif ve antiproteinürik tedavinin KBH'nın ilerlemesini yavaşlattığı bilinmektedir. Wingen ve ark. (20) KBH tanısı alan çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, sistolik kan basıncının 120 mmHg'dan yüksek olmasının GFH'de hızlı bir düşmeye sebep olduğunu belirtmiştir. K/DOQI rehberlerine göre KBH'lı çocuklarda hedef kan basıncının 90. persentilin altında olması gerekmektedir (21).

KBH'nın SDBY'ye ilerlemesinin, risk faktörlerinin gelişmesinin ve komplikasyonlarının önlenmesinde en etkin yol KBH tanısını erken koyabilmektir (22).

2.1.5.1. Renal replasman tedavileri (RRT)

SDBY, verilen tedaviye rağmen kişinin vücut dengesini koruyamayacak ve hayatını sürdüremeyecek ölçüde böbrek fonksiyonlarının bozulmasıdır. SDBY hastalarının hayatta kalabilmesi için RRT alması şarttır. SDBY hastalarının tedavisindeki hedef; vücudu metabolik yan etkilerden korumak, normal büyüme-gelişmeyi sağlamak, ölüm oranını ve komplikasyonları azaltmak, hasta ve ailesinin hayat kalitesini arttırmaktır (3).

RRT; hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyonu (tx) kapsamaktadır. Kişiye, hastalığının gidişatına göre her üç tedavi de verilebilir. Böbrek tx, SDBY tanısı alan çocuklar için en ideal tedavi yöntemidir, ancak transplantasyona kadar olan süreçte birçok hasta diyaliz tedavisine gereksinim duymaktadır (2).

2.1.5.2. Diyaliz tedavisi endikasyonları

Hastaların diyaliz tedavisine başlama kararında en önemli kriter klinik ve laboratuvar bulgularıdır. Genelde GFH'nin 15 ml/dk/1,73 m²'nin altındaki değerlerde diyaliz tedavisine başlanması önerilmektedir. Diyaliz endikasyonu olan durumlar aşağıda belirtilmiştir (2) (Tablo 4).

Genellikle ciddi sıvı elektrolit dengesizliği, malnutrisyon ve üremik semptomlar gibi durumlar gelişmeden diyaliz tedavisine başlanması tercih edilmektedir.

Tablo 4. Diyaliz endikasyonları (2)

Tedaviye cevap vermeyen sıvı yüklenmesi	Büyüme ve gelişme geriliği
GFH'nin 15 ml/dk/1,73 m ² 'nin altına düşmesi	Asidoz
Elektrolit dengesizliği	Beslenme yetersizliği
Üremik semptomlar	(bulantı, kusma, halsizlik, yorgunluk)

2.1.5.3. Periton diyalizi (PD)

RRT yöntemlerinden biri olan PD, dünyada SDBY'li çocuklarda kullanılan en sık tedavi şekli olup ülkemizde 1989 yılından itibaren uygulanmaktadır. Çocuklarda en çok tercih edilen diyaliz yöntemidir (4). Periton kapilleri ile periton boşluğuna doldurulan diyalizat arasında, yarı geçirgen bir zar olan periton membranı aracılığıyla solüt ve sıvı değişiminin sağlanması esasına dayanır. Diyalizat sıvısı ile periton arasındaki solüt değişimi difüzyon ve konvektif taşınma ile gerçekleşir. Üre, üremik toksin ve potasyum gibi elektrolitlerin periton sıvısına geçişi, aynı zamanda glukoz, kalsiyum ve laktatın ise periton sıvısından kana geçişi difüzyon ile sağlanır. Suyun filtrasyonu ile sağlanan solüt temizlenmesi ise konvektif taşınmadır (23).

2.1.5.4. Hemodiyaliz (HD)

Hemodiyaliz, hasta kanının yapay yarı geçirgen bir zardan (diyalizer) geçirilerek toksik maddelerin temizlenmesi esasına dayanan diyaliz şeklidir. Membranın bir yüzünde hastanın kanı, diğer yüzünde ise diyaliz sıvısı (diyalizat) mevcuttur. Diyaliz etkinliğini arttırmak açısından kan ve diyaliz sıvısının akımları ters yönlüdür. Hemodiyaliz

uygulaması hasta kanının vücut dışı bir dolaşım ile osmoz, difüzyon, ultrafiltrasyon yöntemleriyle asit-baz, elektrolit ve toksik madde düzeylerinin istenen değerlere gelmesini sağlar. Bu tedavide solüt taşınması difüzyon ve ultrafiltrasyon prensipleriyle, su taşınması ise sadece ultrafiltrasyonla gerçekleştirilmektedir (24).

2.1.5.5. Transplantasyon (tx)

Böbrek nakli, SDBY tedavisinde en çok önerilen güncel tedavi şeklidir. Hastaların hastaneye yatışlarını azaltması, yaşam süresini uzatması, boy uzamasını ve yaşam kalitesini arttırması nedeniyle HD veya PD'ye göre daha etkin bir tedavi yöntemidir.

Ülkemizde 2016 yılında renal tx yapılan çocukların donörlerinin %60'ının canlı ve çoğunun da hastanın annesi olduğu bildirilmiştir (25). Kişilerin donör olmasında sosyoekonomik durum, dini inanç, yaş, cinsiyet ve eğitim durumu önemli rol oynamaktadır (26).

Evre V KBH'lı hastalar transplantasyon için adaydır, ancak bu tedavinin de mutlak ve göreceli kontrendikasyonları tanımlanmıştır (27) (Tablo 5).

Tablo 5. Böbrek naklinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları (27)

Mutlak Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
HIV enfeksiyonu	Çoklu konjenital anormallikler
Tedavi edilmemiş kanser	Tedavi edilmemiş hepatit C enfeksiyonu
Çoklu organ yetmezliği	Ağır zeka geriliği
İlerleyici nörolojik hastalık	İlaç kullanımına uyumsuzluk
Aktif enfeksiyon varlığı	

2.2. Sağlıklı Kemiğin Fizyolojisi

Kemik doku, hücreler arası sıvısı sert ve kalsifiye olmuş bir çatıya sahip, birçok mekanik ve fizyolojik görevi olan canlı bir yapıdır. Kemikler, kıkırdak, ligamentler ve bağ dokusu ile kan damarları, lenf sistemi ve sinirler bir araya gelerek iskelet sistemini oluştururlar (28).

Kemik dokunun en önemli görevi iskeletin hareketini ve hayati organların korunabilmesi için gerekli olan sertliği sağlamaktır. Diğer görevleri ise; kemik iliği aracılığı ile hematopoezisi gerçekleştirmek, organ disfonksiyonlarında asit-baz dengesini ayarlamak için tampon madde sağlamak, kalsiyum ve fosfor gibi mineraller, büyüme faktörleri ve sitokinler için depo görevi görmektir (29).

Kemik dokuda görevli hücreler; kemik yapımından ve destek işinden sorumlu osteoblast ve osteosit isimli hücreler ile kemiğin yeniden şekillenmesinde görev alan rezorpsiyondan sorumlu osteoklastlardır (30).

2.2.1. Kemik oluşumu (Ossifikasyon, Osteogenezis)

Ossifikasyon, osteoblastlar tarafından salgılanan osteoid doku matriksinde Ca, P ve diğer mineral maddelerin birikimi ile meydana gelen gerçek kemik oluşumdur. Kalsiyum tuzlarının bazı dokularda birikmesi ile de kalsifikasyon gelişmektedir (28). Temel olarak üç tip ossifikasyon çeşidi vardır.

İntramebranöz ossifikasyonda kemik gelişimi fibröz membranlardan gerçekleşir. Kraniyum kemikleri, yassı kemikler, mandibula ve klavikula fibröz membranlardan veya osteoid dokuyla ilişkili matriksten şekillenir (28).

Endokondral ossifikasyonda kemik gelişimi hyalin kıkırdaktan gerçekleşir. İntramembranöz ossifikasyon ile oluşan kemikler hariç iskelet sistemini oluşturan çoğu kemik endokondral ossifikasyon ile gelişmektedir (28).

Heteroplastik ossifikasyon ise iskelet sistemi dışında herhangi bir doku içinde gerçekleşen kemikleşme çeşididir (30).

Osteogenezis üzerinde etkili faktörlerden genetik faktörler %60-80 oranında sorumludur. Diğer belirleyici faktörler; serum mineral düzeyleri [Ca, P, magnezyum (Mg)], hormonal faktörler [parathormon (PTH), kalsitonin, 25 (OH) vitamin D₃, büyüme hormonu (BH), cinsiyet hormonları], besin faktörleri ve fiziksel egzersizdir (29).

2.2.2. Kemiğin büyümesi

Kişinin fizyolojik süreci esas alındığında kemik büyümesi iki aşamalıdır. Kemiklerin yaşam boyu fizyolojik etkenlere ve mekanik kuvvetlere karşı gösterdiği şekil değiştirme olayına “modellenme” (şekillenme, modeling), normal yapının korunabilmesi için hasar gören kemiklerin uzaklaştırılması ve yerine yenisinin yapılması ve bu yapım-yıkım olaylarının dengeli bir şekilde devam etmesi durumuna ise “yeniden şekillenme” (remodeling) denir (30). Çocuklarda kemik büyümesi, metabolik aktivitenin yıkımdan çok yapım tarafında kalmasının sonucudur.

2.2.2.1. Modelling (Şekillenme)

Kemiğin boyuna büyümesi epifiz plağında kıkırdığın interstisiyel büyümesi ve alttan kemik dokunun eklenmesi ile gerçekleşir. Kemiğin enine büyümesi ise periosteumdaki osteoblastik aktivite ve mevcut kemik dokusu üzerine depolanma sayesinde, periosteumun altına yeni kemik eklenmesiyle sağlanır (31).

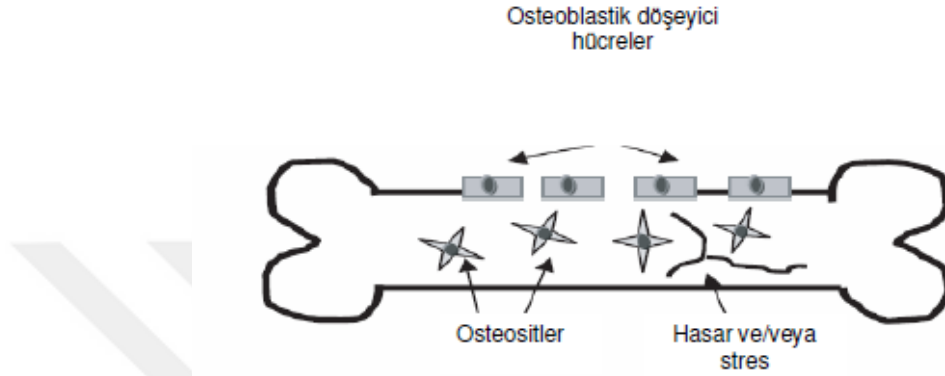
2.2.2.2. Remodelling (Kemik yeniden şekillenmesi)

Vücudun mekanik ve metabolik ihtiyaçlarına kemiğin fizyolojik bir cevabıdır ve sağlıklı kişide kemik miktarı ve yoğunluğunda azalmaya sebep olmaz. Remodellingin ‘mekanik yüke göre kemik miktarını ayarlamak’ ve ‘hasarlı bölgeleri onarmak’ olmak üzere iki önemli fonksiyonu vardır.

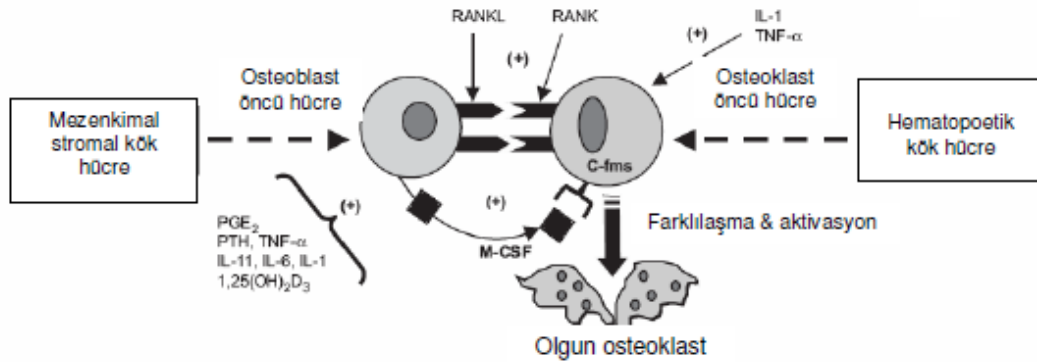
Remodellingde görev alan esas hücreler osteoblast ve osteoklastlardır. Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerden olgunlaşmakla birlikte kemik matriksinin üretilmesini ve kemik mineralizasyon dengesini sağlarlar. Remodelling döngüsünün başlatılmasında asıl rolü oynarlar. Kemik mineralizasyonu tamamlandığında ise osteosite ya da döşeyici hücrelere dönüşürler. Osteoklastlar ise monosit-makrofaj ailesinin hematopoetik öncüllerinden köken alan ve kemik yıkımından sorumlu hücrelerdir (32).

Kemiğin mineralize dokusunda osteositler hasarlı bölgeyi tanır ve bu durumu osteoblastik döşeyici hücrelere bildirirler (Şekil 2). Döşeyici hücrelerden salgılanan sitokinlerin etkisiyle osteoblastik öncü hücrelerin yüzeyinde RANK-L oluşur. RANK-L, osteoklastik öncü hücrelerin yüzeyindeki RANK ile birleştiğinde osteoblast öncü

hücrelerinden salgılanan makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) de etkisiyle osteoklast öncü hücrelerinde maturasyon gerçekleşir ve olgun osteoklastlar oluşur. Bu olayda esas rolü M-CSF, osteoklast öncü hücrelerinin yüzeyinde bulunan C-fms reseptörü ile birleşerek oynamaktadır (33) (Şekil 3).

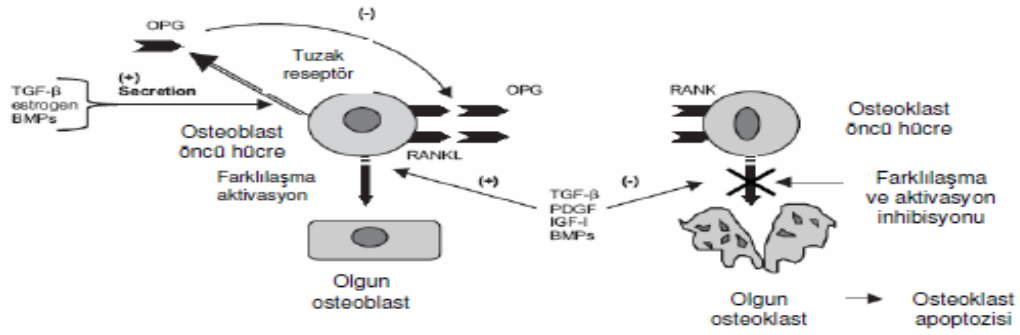


Şekil 2. Remodellingde kemik rezorpsiyonunun başlaması



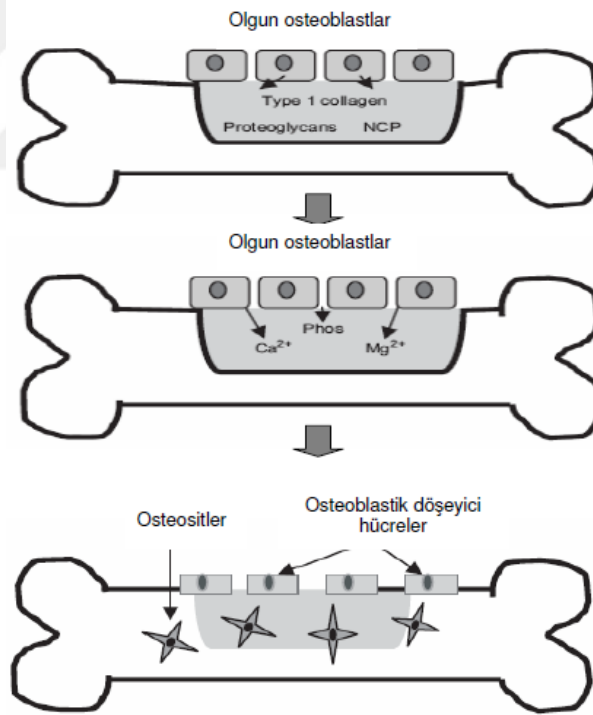
Şekil 3. Osteoklastın olgunlaşması

Olgun osteoklastlar kemik yüzeyindeki integrinlere bağlandığında kemik yıkımı başlar ve yaklaşık 3 haftada tamamlanır. Osteoklast uyarılması ile aynı zamanda osteoblast öncü hücrelerinden OPG salgılanır ve RANK'a bağlanmak için RANK-L ile yarışır. Sonunda OPG RANK'a bağlanırsa osteoklastın maturasyonu ve aktivasyonu gerçekleşemez (33) (Şekil 4).



Şekil 4. RANK – OPG etkileşimi

Aktive osteoblastlar tarafından kemik oluşumu iki safhada meydana getirilir. Osteoklastlar tarafından açılmış kemik boşlukları tip-1 kollajen ve diğer kemik matriks proteinleri ile doldurulur. Daha sonra osteoblast veziküllerindeki Ca, P, Mg depozitlerinin salgılanmasıyla mineralizasyon oluşur. Bu kemik formasyon aşaması 3-4 ay sürmektedir (32) (Şekil 5).



Şekil 5. Kemik yapım aşamaları

Remodelling olayının üzerinde birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Kemik dokunun yapım yıkım dengesi; PTH, kalsitriol, BH, glikokortikoidler, tiroid hormonları, prolaktin, cinsiyet hormonları, çevresel faktörler ve sitokinler tarafından düzenlenmektedir (34).

2.3. Kronik Böbrek Hastalığında ve Böbrek Nakli Yapılmış Çocuklarda Görülen Mineral ve Kemik Metabolizma Bozuklukları

Böbrekler serum Ca, P, PTH, kalsitriol ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) seviyelerine etki ederek mineral ve kemik metabolizmasında önemli rol oynar. KBH tanısı olanlarda mineral ve kemik metabolizma bozuklukları KDIGO tarafından aşağıdaki bozukluklardan birinin veya birkaçının varlığı olarak tanımlanmaktadır (35).

- ❖ Ca, P, PTH veya D vitamini metabolizması bozuklukları
- ❖ Kemik histolojisinde ve boy uzamasındaki problemler
- ❖ Damarlar ya da diğer yumuşak dokularda kalsifikasyonlar

Hastalarda nakil sonrası kemik metabolizmasında görülen esas değişiklik kemik rezorpsiyonu ile birlikte eş zamanlı kemik yapımının azalmasıdır. Sonuçta tx yapılan hastalarda artmış kemik yıkımı ile karakterize bir dengesizlik oluşmaktadır. Hastalarda kemik yapımındaki bozukluğun sebebi; osteoblast fonksiyonlarındaki değişiklikler, osteoblastların artmış yıkımı veya azalmış üretimi olduğu bilinmektedir (36).

Normal kişilerde görülen osteoporozdan çok farklı özellikleri olan böbrek nakli sonrası kemik hastalığının üç ana bileşeni vardır (6):

- i. Tx öncesi dönemde var olan renal osteodistrofi (ROD)
- ii. Renal tx protokolünde verilen tedavilerin kemik üzerindeki etkileri
- iii. Tx sonrası graft fonksiyonlarındaki azalmanın kemik üzerindeki etkileri

Tx öncesi dönemde var olan ROD

Renal osteodistrofi KBH'lı hastalarda anormal kemik döngüsü, volümü ve mineralizasyonu ile karakterize hastalıkları içeren bir terim olup tanısında kemik histolojisinin belirlenmesi açısından kemik biyopsisi altın standarttır (37). Önlenebilir bir hastalık olmakla birlikte dört ana grupta incelenir; hiperparatiroidizmin görüldüğü kemik hastalığı, adinamik kemik hastalığı, mix renal osteodistrofi ve osteomalazi (6).

Ayrıca serum PTH seviyesine göre iki başlık altında incelenir. Yüksek döngülü kemik hastalığı (ikincil hiperparatiroidizm); serum PTH düzeyi yüksek olup sıklıkla tedavisiz kronik böbrek hastalarında görülmektedir. Düşük döngülü kemik hastalığı (adinamik

kemik hastalığı) ise uzun süre kalsiyum ve D vitamini desteği sonucu serum parathormonu baskılanan KBH'lı hastalarda görülen bir durumdur.

Renal tx protokolünde verilen tedavilerin kemik üzerindeki etkileri

Bu grupta immunsupresif ilaçlar yer almakla birlikte en önemli rolü kortikosteroidler (CS) oynamaktadır.

Kortikosteroidler: KBH'nın sebebine yönelik veya renal tx sonrası hastaların CS kullanımına bağlı olarak sekonder osteoporoz gelişebilmektedir. Nakil sonrası ilk altı ayda steroidlerin sebep olduğu kemik kaybından kemik remodellinginin hızlanması sorumludur. Kortikosteroidler kemik üretimini aşağıda belirtilen mekanizmalarla inhibe ederler (38) :

- Osteoblastların sayısını azaltır, aktivitesini inhibe ederler.
- Tip 1 kollajen, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve osteokalsin, kemik matriks proteinlerini ve transforming growth factor-beta (TGF-beta) düzeylerini düşürerek osteogenezisi inhibe ederler.
- Osteoblastların apoptozunu hızlandırarak kemiğin yaşam süresini kısaltırlar.
- Her iki cinsiyette gonadal steroid sentezini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu indüklerler.
- Osteoblast öncü hücrelerinden OPG'nin salınımını azaltarak kemik yıkımını kolaylaştırırlar.
- Kalsiyumun bağırsaklardan emilimini azaltıp böbreklerden atılımını arttırırlar. Bu nedenle persistan hiperparatiroidizm patogeneğinde rol oynarlar.
- Serum PTH ve FGF-23 seviyesini arttırırlar.

Böbrek nakli yapılmış hastalarda kullanılan steroidin kümülatif dozu ile ilişkili olarak bu etkiler değişmektedir (39).

Kemiğin trabeküler kısmının metabolik aktivitesi daha hızlıdır ve steroidin etkisi bu kısımda daha fazla görülmektedir. Günlük yüksek doz CS alanlarda, kümülatif steroid dozu yüksek olanlarda ve sık rejeksiyon geçirenlerde lomber vertebraların özellikle

trabeküler alanlarında kemik kitle kaybında artış olduğu gösterilmiştir (40). Aksine kemik kitlesi ve yoğunluğunun tx sonrası kullanılan steroid tedavisinden etkilenmediğini bildiren çalışmalar da vardır (41).

Kalsinörin inhibitörleri (CNI): Siklosporin A (CsA) ve takrolimus sekonder osteoporoza sebep olan ilaçlardır. Belirgin trabeküler kemik kaybına yol açarlar (6). Her ikisi de nefrotoksiktir. Ayrıca kalsitriol üretimini engelleyerek bağırsaklardan Ca geri emilimini inhibe ederler. Bu mekanizma ile sekonder olarak PTH salgısını artırırlar ve sonuçta osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu gerçekleşir. Her iki ilacın kemik yıkımını direkt artırıcı etkisi de vardır (42).

Diğer immünsüpresif ajanlardan mikofenolat mofetil (MMF), sirolimus, azatiyoprin ve interlökin-2 blokörlerinin kemik üzerinde protektif etkileri olduğu düşünülmektedir (6).

Transplantasyon sonrası dönemde azalmış renal fonksiyonların kemik üzerindeki etkileri

Renal transplantasyon sonrası GFH 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşen hastalarda hiperparatiroidizm gelişme ihtimali artmaktadır. Böbrek fonksiyon kaybı arttıkça nakil öncesi döneme benzer kemik değişiklikleri ortaya çıkmaya başlar (6).

2.3.1. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının patogenezi

Böbrekler, 25 (OH) vitamin D₃'ü 1 α -hidroksilaz enzimi aracılığıyla 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüştürürler. Kalsitriol aktif formudur ve serum Ca seviyesini normal aralıkta tutabilmek için bağırsaklardan Ca absorpsiyonunu stimüle etmektedir. KBH nedeniyle böbrek parankiminin azalması sonucu kalsitriol üretimi azalır ve sonuçta serum Ca seviyesi düşer. Hipokalsemi tablosu, parathormon salınımını artırır. PTH kemik matriksinden Ca ve P rezorpsiyonu ile kalsiyum düzeyini normal aralıkta tutmaya çalışır. KBH'nın erken evrelerinde parathormonun fosfatürik etkisi nedeniyle serum fosfor seviyesi normal veya hafif düşüktür. İleri evrelerde ise GFH'nin düşmesi sonucu böbrekten P ekskresyonu azalır ve serum P düzeyleri giderek yükselir. Bu nedenle KBH'nın IV. ve V. evrelerinde hiperfosfatemi görülür (43). Hiperfosfatemi PTH sekresyonunu indükler ve 1 α -hidroksilaz aktivitesini baskılar. Hipokalsemi, hiperfosfatemi ve düşük kalsitriol tablosu ikincil hiperparatiroidizm patogenezinde yer alır ve bu durum paratiroid bezinde hiperplaziye sonuçlanır. FGF-23 ikincil

hiperparatiroidizm patogeneğinde rol alan fosfatürik etkili bir hormondur. Ayrıca kalsitriol sentezini inhibe eder. KBH evresi ilerledikçe serum FGF-23 düzeyleri artar, fakat, GFH’de azalmaya bağılı olarak fosfor atılamaz. FGF-23 seviyelerinin yüksek seyretmesi PTH salınımını da arttırarak ikincil hiperparatiroidizm gelişmesini destekler (44).

Başarılı bir renal tx sonrasında mineral ve kemik metabolizma bozuklukları çoğunlukla düzelir. Nakil öncesi mevcut olan hastalıklar, başta steroid olmak üzere immunsupresif ilaçların kullanılması ve graft fonksiyonlarındaki azalma gibi sebeplerden dolayı mineral ve kemik metabolizması ile ilgili patolojiler nakilden sonra da oluşabilmektedir (7).

2.3.2. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının klinik bulguları

Çocuklarda mineral ve kemik metabolizma bozukluklarının erken döneminde semptom ve bulgular uyarıcı olmayabilir. Hastalığın ilerlemesi ile klinik bulgular daha belirgin hale gelmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının klinik bulguları

Büyüme geriliğı	Kas güçsüzlüğü
Kemik ağrısı	İskelet deformiteleri
Epifiz kayması	İskelet dışı bölgelerde kalsifikasyon

2.3.3. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının nakil öncesi (pre-tx) dönemde değerlendirilmesi

Renal osteodistrofide esas, kemik döngüsünü değerlendirerek kemik patolojisinin belirlenmesidir. Kemik döngüsünün belirleyicisi olarak günümüzde serum PTH seviyesi sık kullanılmaktadır. Beraberinde serum Ca, P, ALP veya kemik spesifik ALP (bALP) düzeylerinin değerlendirilmesi CKD-MBD tedavisinde rehberdir (45)

ROD önlenabilir bir durumdur. Bu nedenle KBH’lı çocukların serum Ca, P, ALP ve PTH düzeyleri periyodik takip edilmelidir. Laboratuvar testlerinin hangi sıklıkta isteneceğı K/DOQI rehberinde tanımlanmıştır (43) (Tablo 7).

Tablo 7. KBH evrelerine göre serum Ca, P, ALP ve PTH kontrol sıklığı ve hedef PTH değerleri (43)

KBH evresi	Ca, P ve CO ₂ kontrol sıklığı	PTH ve ALP kontrol sıklığı	25(OH) vit D ₃ kontrol sıklığı	Hedef PTH düzeyi (pg/ml)
II	Yıllık	Yıllık	En az yılda bir	35-70
III	6 ayda bir	6 ayda bir	En az yılda bir	35-70
IV	3 ayda bir	3 ayda bir	En az yılda bir	70-110
V	Ayda bir	3 ayda bir	En az yılda bir	200-300

Serum fosfor değerleri süt çocuğu döneminde yüksek seyrederek ve yaş büyüdükçe düşer (Tablo 8). Serum kalsiyum yüksekliği KBH tanısı olan çocuklarda nadir olup genellikle adinamik ROD, uzun süreli yüksek doz D vitamini ve kalsiyum içeren antifosfat tedavilerinin kullanımı ile görülebilir. Hipokalsemi ise ileri evre KBH sürecinde görülebilmektedir.

Serum fosfor değerleri KBH'nın erken evrelerinde normal aralıktadır. Hiperfosfatemi GFH 30 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde gelişmektedir. Hastanın yaşına göre normal serum Ca, P, ALP değerleri Tablo 8'de verilmiştir (46).

Tablo 8. Yaşlara göre normal Ca, P, ALP değerleri (46)

Yaş (yıl)	Serum Ca (mg/dl)	Serum P (mg/dl)	Serum ALP (IU)
0-0,25	8,8-11,3	4,8-7,4	
1-5	9,4-10,8	4,5-6,5	100-350
6-12	9,4-10,3	3,6-5,8	60-450
13-20	8,8-10,2	2,3-4,5	40-180

Serum ALP seviyesi osteoblastik aktivitenin artışı ile yükselmektedir. Serum PTH düzeyleri ise KBH'nın ileri evrelerinde GFH'nin düşmesi ile artmaktadır (Tablo 7). Serum 25 (OH) vitamin D₃ seviyeleri vücuttaki D vitamini depolarını yansıtır. D vitamin seviyesi 30 ng/ml'nin üstündeki değerler normal, 20-30 ng/ml arasındaki değerler yetersizlik, 20 ng/ml'den düşük değerler eksiklik olarak tanımlanır (43).

Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının takibinde birçok parametre kullanılmakta olup son çalışmalarda bALP'nin parathormon ile birlikte yükselmesinin yüksek kemik döngülü hastalıklarda güçlü gösterge olduğu belirtilmektedir (37).

CKD-MBD hastalarında büyüme ve kemik kütlesi açısından serum mineral düzeylerinin periyodik takip edilmesi, bu hastalar için, faydalı bir yöntemdir (47).

2.3.4. Nakil sonrası serum mineral ve hormon düzeyindeki değişiklikler

Kalsiyum: Renal tx sonrası yüksek PTH seviyesi hiperkalsemi ve hipofosfatemiye yol açar. Ayrıca başarılı nakilin sonucu olarak üreminin ve hiperfosfateminin düzelmesi ve kalsitriol düzeyinin yükselmesi de hiperkalsemi sebepleri arasındadır (6). Hastalarda transplantasyon sonrası erken dönemde yüksek doz kullanılan steroidlerin kemik döngüsü üzerine baskılayıcı etkisinin azalmasına bağlı olarak hiperkalsemi görülebilir. Bu dönemdeki hiperkalsemi çoğunlukla benign ve geçicidir, ancak hastaların yaklaşık yarısında bu süreç uzayabilir (8).

Fosfor: Nakil sonrası dönemde çeşitli mekanizmalar sonucu gelişen hipofosfatemi ve hiperfosfatüri hastaların yaklaşık %90'ında tespit edilir (6). Olgulardaki hipofosfatemi durumu çoğunlukla geçici ve asemptomatiktir, ilk bir yılda düzelmesi beklenir. PTH ve FGF-23 seviyelerinin yüksek seyretmesi fosfatüri ve hipofosfatemiye sebep olmaktadır. PTH düzeyleri normale dönen hastalarda da hipofosfateminin sebat etmesi FGF-23 yüksekliğinin daha etkili olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda graft fonksiyonları normal olmasına rağmen FGF-23'ün baskılayıcı etkisi nedeni ile kalsitriol seviyeleri de düşük tespit edilir (8). Bu durumlara ek olarak yüksek doz steroidin ve takrolimusun tx sonrasında böbrekten P ekskresyonunu artırıcı etkisi vardır (7). Çocuklarda böbrek nakli sonrası gelişen hipofosfatemi ve fosfatürinin osteoblastik hücrelerin kemik yapımı ve mineralizasyonunda negatif etkisi olduğu ve kırık gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir (39). Hiperfosfatemi ise renal tübüllerde kalsiyum-fosfor depolanmasını artırarak mikrovasküler ve interstisiyel kalsifikasyonlara ve sonuçta graft kaybına yol açabilir (46).

Magnezyum: Böbrek nakli sonrası kullanılan CNI grubu ilaçlar magnezüriye sebep olarak serum magnezyum seviyesini düşürürler (7). Transplantasyon sonrası kemik hastalığında hipomagnezeminin rolü net bilinmemektedir.

Parathormon: Mineral metabolizması ve iskelet fizyolojisinde büyük rol oynayan

parathormonun seviyesinin belirlenmesi klinik takipte oldukça önemlidir (48). Tx sonrası ilk altı ay içinde paratiroid bezindeki hiperplazinin gerilemesi sonucu paratiroid bezinin miktarı azalır ve serum PTH seviyesi normal aralıklara iner. Serum Ca, P ve kalsitriol seviyelerinin normale dönmesinin de bu duruma katkısı vardır. Graft fonksiyonları normal seyretse bile nakil hastalarının çeyreğinden fazlasında nakilden bir yıl sonrasında parathormon seviyelerinin hala yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu hiperparatiroidi tablosu, glandüler hiperplaziyle ilişkili paratiroid bezinin otonomi kazanması sonucu meydana gelebilmektedir (6).

Nakil sonrası dönemde paratiroid bezi miktarının azaldığı kabul edilmekle birlikte persistan hiperparatiroidizmin sebepleri arasında hastaların nakil öncesi serum P, PTH ve ALP seviyelerinin yüksek olması da mevcuttur (6). Hatta bunların arasında serum PTH yüksekliği en önemli etken olup nakil öncesi KBH süresi, PD ve/veya HD süresinin uzaması ve nakil sonrası dönemde böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın da katkısı vardır (49). Ayrıca tx öncesi dönemde KBH'nın uzun sürmesi ve paratiroid bezinde Ca ve vitamin D reseptörlerindeki azalma da hastalarda nakil sonrası dönemde hiperparatiroidizmin daha yavaş düzelmesine sebep olmaktadır (50). Persistan sekonder hiperparatiroidi, nakil sonrası erken dönemde kemik miktarının azalmasına yol açtığından klinik önemi vardır (51).

Vitamin D: Renal transplantasyon sonrası hastalarda 25 (OH) vitamin D₃ rezervleri suboptimaldir. Bunun sonucunda da 1,25 (OH)₂ vitamin D düzeyleri de normalden düşüktür (6). Hastalarda 25 (OH) vitamin D₃ eksikliği sebeplerine bakıldığında nutrisyonel formun yetersiz alımı, güneş ışığından faydalanamama, deride üretiminin az olması, serum FGF-23 düzey yüksekliği, immunsupresif ilaçlardan özellikle steroid kullanımı sayılabilir (52). Yapılan bir çalışmada nakil hastalarının yaklaşık %50'sinde böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak 25 (OH) vitamin D₃ seviyelerinin normalden düşük olduğu bildirilmiştir (53). Renal tx sonrasında hastalarda 25 (OH) vitamin D₃ depoları genellikle artar, ancak bazı hastalarda (özellikle PTH düzeyi yüksek olanlarda) düşük değerler tespit edilebilir.

Renal tx sonrası 1,25 (OH)₂ vitamin D seviyesi yükselmekle birlikte en etkin faktörün graft fonksiyonlarındaki iyileşme olduğu bilinmektedir. Bunun yanında nakil öncesi süreçte yüksek PTH ve nakil sonrası dönemde düşük FGF-23 düzeyleri de katkı

sağlamaktadır (54). Aksine nakil olmuş hastaların kullandığı immünsüpresif tedaviler, 1-alfa hidroksilaz aktivitesinin azalması veya gonad hormonlarının eksikliği gibi durumlar serum 1,25 (OH)₂ vitamin D seviyesinin azalmasına sebep olabilir (6).

2.3.5. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarında görüntüleme yöntemleri

KBH'nın erken evrelerinde mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının tanısında iskelet grafilerinin yeri yoktur. İleri evre KBH'lı hastalarda klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucu kemik hastalığından şüphelenilir ise el-bilek grafisi çekilebilir. Evre V KBH hastalarında ise yılda bir defa el-bilek grafisi çekilmesi önerilmektedir (55). Ağır sekonder hiperparatiroidizm varlığında direkt grafilerde subperiosteal rezorpsiyon tespit edilebilir.

Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının altta yatan kemik histolojileri heterojen olup, bu durum, nakil sonrası dönemde de devam eder. Mevcut kemik histolojisinin değerlendirilmesinde kemik biyopsisi altın standart yöntemdir, ancak invaziv olduğundan pratikte kullanılmamaktadır (8).

Hastalarda nakil sonrası dönemde osteoporozun değerlendirilmesinde ve kemik sağlığının takibinde en sık kullanılan yöntem DEXA ile BMD ölçümüdür. DEXA yöntemi hastanın kemik yoğunluğunu, pik kemik yoğunluğuna sahip genç erişkinlerle karşılaştırma esasına dayanır. Genellikle T skorlarına bakılmakta olup çocukların kemik yoğunluğu genç erişkin ortalaması ile karşılaştırılamayacağından çocuklarda T skorları kullanılmaz, yaşa ve cinsiyete göre hesaplanmış Z skorları kullanılır. Z skorunun -2,0 standart deviasyon skorundan (SDS) düşük tespit edilmesine osteoporoz denir (56).

Pediyatrik yaş grubunda BMD Z skoru -1/-1,9 arasında 'kemik mineral dansitesindeki azalma için artmış risk', -2 ve altındaki değerler için 'kemik mineral dansitesinde azalma' olarak değerlendirilmektedir. Çocuklarda klinik fraktür öyküsü bilinmeden osteopeni ya da osteoporoz terimlerinin DEXA raporlarına yazılmaması gerektiği, osteoporoz tanısının Z skorunun -2'den düşük olması ve kırık varlığının kombinasyonu ile verilen klinik bir tanı olduğu bildirilmiştir (9).

DEXA ile BMD ölçümlerinde kemiğin üç boyutlu hacim yoğunluğunun belirlenmesi idealdir, fakat günümüzde seçilen bir alanın (vertebralar, femur boynu) iki boyutlu yoğunluğu hesaplanmaktadır. Böbrek nakli yapılmış hastalarda nakil öncesi süreçte kemiklerde olgunlaşma ve büyümede gerilik tespit edilmesi, bu yöntem ile verilerin

yanlış yorumlanmasına sebep olabilmektedir. Bir başka dezavantajı ise DEXA ile kemiğin kortikal ve trabeküler kısımlarının yoğunlukları ayrı ayrı değerlendirilememektedir. Örneğin hiperparatiroidizm, trabeküler kemik miktarında artışa, kortikal kemik miktarında azalmaya sebep olur (57). DEXA, hastalarda nakil öncesi dönemde var olan sekonder hiperparatiroidizmin veya nakil sonrası dönemde gelişebilen tersiyer hiperparatiroidizmin kemik üzerindeki etkilerini göstermede yeterli değildir (58). Ayrıca KBH'lı hastalarda doku veya damarlarda oluşan kalsifikasyonlar DEXA ölçümlerini etkileyebilmekte, yanlış yüksek değerlerin çıkmasına neden olabilmektedir (39).

Diğer görüntüleme yöntemlerinden kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), kemik ultrasonografisi (USG) renal transplantasyon sonrası kemik yoğunluğunu belirlemede daha duyarlıdır. Kemik mineral durumunu değerlendirmede Quantitative Ultrasound (QUS) kemiğin kortikal bölgesini değerlendirmektedir. Çocuk yaş grubunda lumbal vertebra DEXA ölçüm sonuçları ile uyumlu bulunduğu çalışmalar mevcuttur (59). Erişkinlerde de kemik kırıklarının tespitinde yararlı olduğunun gösterilmesinin yanısıra birden fazla bölgeye uygulanabilen, kolay ulaşılabilir, güvenli, radyasyon olmayan bir yöntemdir (60). Kantitatif BT kemik hacim yoğunluğunu doğru ölçmede güvenilir, fakat yüksek radyasyon nedeniyle sık tekrarlanamaz (40). Böbrek nakli yapılmış çocuklarda kemik MRI kullanımıyla ilgili yeterli çalışma yoktur (7). Bu tetkikler rutin uygulamada tercih edilmemektedir.

Son yıllarda çocuk yaş grubu DEXA raporlarına erişkin raporlarında yer alan osteopeni, osteoporoz ve kırık riski gibi ifadelerin yazılmaması önerilmektedir (61). Böbrek nakli yapılmış hastalarda kemik patolojilerini değerlendirmede DEXA ile BMD ölçümü yeterli olmamakla birlikte ucuz, kolay ulaşılabilir, radyasyon riski az ve kısa süren bir tetkik olması nedeniyle avantajlıdır. Kemik sağlığının takibinde, ayrıca verilen tedavinin değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (7).

2.3.6. Renal transplantasyon sonrası osteoporoz ve kırıklar

Renal transplantasyon sonrası en sık görülen iskelet sistemi hastalıkları azalmış kemik mineral dansitesi ile karakterize osteopeni, osteoporoz ve buna bağlı artmış kırık riski, kemik ağrısı ve iskelet deformiteleridir (62). Böbrek nakli yapılmış hastalarda sağlıklı kişilere göre kırık

gelişme ihtimali dört kat daha fazla olup bu hastaların yaklaşık %7'sinde hayatları boyunca bir veya daha fazla fraktür gelişebilir. Vertebra fraktürleri tx yapılmış hastalarda alt ekstremitte kırıklarına göre daha siktir. Çünkü vertebralarda trabeküler kemik kısmı daha fazladır. Bu duruma immünsüpresif ajanların trabeküler kemik üzerindeki etkisinin fazla olması sebep gösterilebilir (6). Renal transplantasyon yapılmış hastalar için osteoporoz ve kırık riskinin önemli komplikasyonlar olduğu bilinmektedir. Hastalarda pre-tx dönemde var olan ROD, hormonal bozukluklar, iskelet maturasyonunun gecikmesi, fiziksel aktivitenin azalması, immünsupresif tedavilerin kullanılması nedenler arasında sayılabilir (63). Bu hastalarda özellikle CS ve CsA gibi ilaçların kullanılması kemik ve kalsiyum metabolizmasını etkileyerek kemik kaybına yol açmaktadır (64).

Pediatric yaş grubunda nakilden sonra ilk altı aylık süreçte DEXA ile ölçülen BMD değerlerinde hızlı bir azalma olduğu bilinmektedir. İlerleyen dönemlerde steroid dozunun daha düşük verilmesi BMD'deki kaybın daha da ilerlemesine engel olabilir. Hastalarda ilk altı aydaki BMD değerindeki düşüş %5,5-19,5 civarındayken, ikinci altı ayda bu oran %2,6-8,2 olarak bildirilmiştir (6). Nakil sonrasında hastanın uzun süre immobilizasyonu da BMD değerlerindeki azalmaya katkıda bulunmaktadır (8). Ayrıca immünsupresif ilaçlar, hiperparatiroidizm, kronik hastalık süreci ve SDBY osteoporozu kuvvetlendiren faktörlerdendir (65) (Tablo 9).

Tablo 9. Nakil sonrası osteoporoz için risk faktörleri (6,8,42)

Primer hastalığa bağlı olarak kullanılan kümülatif CS dozu
Post-tx dönemde kullanılan kümülatif CS dozu ve süresi
Verilen ek CS'ler (rejeksiyon tedavisinde)
CNI grubu ilaçlar
Tx öncesinde var olan kemik hastalıkları ve sekonder hiperparatiroidizm
Mevcut büyüme-gelişme geriliği ve hormonal bozukluklar
Malnutrisyon, inflamasyon
Aktivite azlığı ve immobilizasyon
Vitamin D eksikliği veya rezistansı
Hipofosfatemi
Pre-tx ve post-tx dönemdeki böbrek fonksiyon değerleri
KBH ve diyaliz tedavisi süresi

2.3.7. Mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının tedavisi

Mineral ve kemik metabolizma bozuklukları önlenabilir olduğundan koruyucu tedavi esastır. Bu hastalıkların tedavisindeki hedef serum mineral dengesini korumak ve hastanın büyümesini sağlamaktır. Hastaların takibinde serum Ca, P ve ALP seviyeleri yaşa, PTH düzeyleri KBH evresine uygun sınırlar içinde olmalı, serum 25 OH vitamin D₃ düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde tutulmalıdır. Ayrıca serum Ca ve P değerlerinin çarpımı 12 yaşından küçük hastalarda 55'i, 12 yaşından büyük hastalarda 65'i geçmemelidir (55).

Evre II KBH'dan itibaren diyetteki fosfor miktarı azaltılmalı ve günlük alım 600-1200 mg civarında olmalıdır. Fosfor kısıtlı besinlerin tadı kötü olup çocukların uyum göstermeleri zordur. Bunu dengelemek için bağırsaklardan fosforun absorpsiyonunu engelleyen P bağlayıcı ilaçlar kullanılabilir. Kalsiyum tuzları (kalsiyum karbonat veya asetat) hiperfosfatemide tedavisinde en sık kullanılan P bağlayıcılardır. Bu ilaçların fosfor bağlama kapasiteleri olduğundan oral alınan fosfor miktarı fazla olursa yüksek dozda kullanılması gerekebilir. Kalsiyum asetat kalsiyum karbonata göre daha fazla fosforu bağlar, ancak daha fazla gastrointestinal sistem yan etkileri vardır. Bu ilaçların uzun süre ve yüksek doz kullanılması hiperkalsemiye sebep olabileceğinden hastalar yakın takip edilmelidir (2).

Sevelamer hidroklorid kalsiyum içermeyen bir fosfor bağlayıcıdır. Besinlerle alınan fosforu bağlayıp hidroklorik asit salınımına neden olarak plazma bikarbonat (HCO₃) seviyesini düşürmektedir (66). En önemli avantajı serum kalsiyum seviyesini etkilememesidir.

Hiperfosfatemide tedavisinde PD ve HD'nin etkisi sınırlıdır. Sık ve uzun süreli HD tedavisi alan hastalar hariç diyaliz uygulanan hiperfosfatemisi olan tüm hastalara oral fosfor bağlayıcı ilaçlar verilmelidir.

KBH sürecindeki çocuklarda kas güçsüzlüğü, ikincil hiperparatiroidizm ve osteomalazi gelişimini engellemek için D vitamini tedavisi verilebilir. D vitamininin ergokalsiferol (D₂) ve kolekalsiferol (D₃) olarak iki formu mevcuttur. Ergokalsiferol çoklu vitamin içeren preparatlarda bulunmakta, ancak bu tür ilaçların KBH'lı çocuklarda kullanımı

içerdikleri diğer vitaminler nedeniyle (özellikle A vitamini) önerilmemektedir. Serum P ve 25 (OH) vitamin D₃ seviyeleri normal olmasına rağmen PTH düzeyleri yüksek seyrediyorsa aktif D vitamini analogu olan kalsitriol verilebilmektedir (43). Ayrıca yine D vitamini analogu olan paricalsitol ve dokserkalsiferol yeni nesil ilaçlar olup selektif D vitamini reseptör agonistidirler. Bu ilaçlar paratiroid bezi üzerindeki D vitamini reseptörlerine bağlanarak PTH salınımını baskırlar. Hiperparatiroidizm tedavisinde kullanılan bir başka ilaç da kalsimimetikler olup Ca reseptörlerine bağlanarak kalsiyumun etkilerini artırma veya reseptörleri kalsiyuma daha duyarlı hale getirme mekanizmalarına sahiptir. Sinekalset günümüzde bu amaçla kullanımı onaylanmış tek kalsimimetiktir. Paratiroidektomi, tedaviye rağmen PTH düzeyleri kontrol altına alınamayan ve paratiroid bezinde hiperplazi gelişen hastalarda bir başka seçenektir.

2.4. Büyüme Geriliği

KBH tanısı ile diyaliz tedavisi uygulanan çocuklarda beslenme problemleri ve büyüme geriliği sık görülmektedir (67). Bu durumun en önemli nedeni yetersiz beslenmedir. Büyüme hormonuna direnç gelişmesi diğer önemli sebeptir. Ayrıca genetik faktörler, mevcut ROD, metabolik asidoz, primer böbrek hastalığı ve KBH'nın başlama yaşı, tübüler bozukluklar, primer hastalık nedeniyle kullanılan CS tedavisi ve anemi gibi çok sayıda nedeni de bulunmaktadır. KBH evresi ilerledikçe büyüme geriliği daha belirgin olmaktadır (68,69).

KBH'lı çocuklarda pre-tx dönemde büyüme geriliğinin önüne geçilebilmesi için hastalığın iyi bir şekilde tedavi edilmesi, hastanın uygun diyet programına alınması ve gerekiyorsa hastaya BH verilmesi gerekmektedir (70). Bu müdahalelerle hastaların pre-tx dönemde büyümelerinde olumlu gelişmeler görülmektedir.

2.4.1. KBH'lı çocuklarda büyümede görülen farklılıklar

Normal büyüme sürecinde en hızlı dönem süt çocukluğu dönemi olup bu dönemde yeterli protein ve kalori alımı esastır. Konjenital böbrek hastalığı olanlarda özellikle yaşamın ilk yılında büyümenin görülmemesi anlamlıdır (71). KBH dönemine erken girilmesi büyüme geriliğinin de ağır seyretmesine neden olmaktadır. KBH'lı hastaların erken çocukluk dönemindeki büyümesini esas olarak böbrek fonksiyon bozukluğunun

derecesi belirlemektedir. Net bir sınır yoktur, ancak GFH 25 ml/dk/1,73 m²'nin üstündeki değerlerde büyümenin normal seyrettiği kabul edilmektedir (72). Pubertenin başlaması ile gonadal hormonların artışı sonucunda BH ve IGF-1 aksı aktifleşir. KBH'lı adolesanlarda puberte gecikmesi hipotalamustan pulsatil salınan gonadotropin salgılatıcı hormonun salınımındaki bozukluk nedeniyle olmaktadır. Bu çocuklarda ergenlik dönemine geç girilmekte ve pik boy uzama hızı yaklaşık 2,5 yıl kadar gecikebilmektedir (71).

2.4.2. Büyüme geriliği tedavisi

Genel yaklaşımlar: KBH'lı çocuklarda erken çocukluk döneminde büyüme geriliğinin en önemli tedavisi yeterli beslenmenin sağlanmasıdır. Alınacak enerji miktarı boy yaşına göre ayarlanmalı ve sağlıklı bireylere önerilen günlük kalori ihtiyacının %80-100'ü kadar, protein miktarı ise sağlıklı çocuklar için diyetle önerilen protein miktarı ile eşit olmalıdır. PD uygulanan hastalarda diyalizle kaybedilen proteini karşılamak için biraz daha yüksek miktarda protein alımı önerilmektedir.

Poliüri veya tuz kaybı ile giden hastalıklara bağlı gelişen KBH olgularında sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması büyüme açısından gereklidir. Metabolik asidozun tedavi edilmesi ve serum HCO₃ değerinin hedef düzeyde tutulması büyümeye katkıda bulunmaktadır (73).

Diyaliz: KBH'lı çocuklarda diyaliz tedavisi üremik bulguları düzeltmesine rağmen büyüme üzerine olumlu bir etki yapmamaktadır. PD tedavisi alan hastaların büyüme hızını yakalayamadığı, HD yapılanlarda ise yoğun HD programına alınan çocukların yakalayabileceği belirtilmiştir (74).

Büyüme hormonu tedavisi: KBH'da görülen BH rezistansının fizyolojik dozlarda büyüme hormonunun dışardan verilmesi ile önüne geçilebildiği gösterilmiş olup KBH'lı çocuklarda uygun endikasyonda BH tedavisi kullanılmaktadır. Rekombinant insan büyüme hormonu, IGF-1'in sistemik ve lokal üretimini arttırmaktadır. KBH ve böbrek nakli olan çocuklarda endikasyon koyularak BH tedavisinin kullanımının etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (75).

Renal Transplantasyon: Renal tx, çocukların büyümesini ve yaşam kalitesini olumlu etkilemektedir. Hastanın yaşam kalitesinin artması ve sağlıklı psikososyal gelişimi için de çocuğun hedef boya ulaşması önemlidir (76). Transplantasyon sonrası hastalar normal büyüme hızını geri kazanabilmesine rağmen boy defisiti tamamlanamayabilir ve hedef boy suboptimal olabilir. Bir başka büyüme değerlendirmesi olan vücut ağırlığındaki değişime bakacak olursak hastalar nakil sonrası vücut ağırlığını sıklıkla geri kazanabilmekte, hatta adölesan dönemde obezite ile sonuçlanabilmektedir (67). Bu durum tx sonrası önemli komplikasyonlardan kardiyovasküler hastalıklar için de risk oluşturmaktadır (77).

Çoğu metabolik sorun böbrek nakli ile çözülebilmektedir, ancak, başarılı nakillerden sonra bile büyüme istenen düzeylerde olmayabilir (78).

2.4.3. Renal transplantasyon sonrası büyümeyi etkileyen faktörler

Renal transplantasyon sonrasında büyüme, pre-tx dönemdeki büyüme geriliğinin derecesi, nakil yapılma yaşı, graft fonksiyonunun iyi olup olmaması, donör tipi ve kullanılan steroid tedavisi gibi faktörlerden etkilenmektedir. Hastaların kronolojik yaşı ve kemik yaşı büyüme potansiyeli konusunda belirleyici olup azalmış graft fonksiyonu büyüme üzerinde negatif etkilidir (79).

Sağlıklı insanlarda büyümenin en hızlı olduğu iki dönem bebeklik ve puberte dönemidir. Bu nedenle 2-5 yaş arası tx yapılan hastalarda nakil anında boy defisiti daha fazladır. 7 yaşından küçük çocuklarda daha geç yaşta nakil olanlara göre büyümenin daha iyi olduğu ve bu gruptaki hastalarda büyüme atağının gerçekleştiği görülmektedir (80).

GFH'nin azalması büyümeyi olumsuz etkilemektedir. Üreminin sonucu olarak BH reseptör miktarı ve IGF-1 üretimi azalmakta, BH etkilerine karşı direnç gelişmektedir. Büyümeyi negatif etkileyen diğer faktör ise metabolik asidozdur. GFH 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inince BH'ye rezistans geliştiği bilinmektedir (81). Literatürde böbrek nakli hastalarında GFH'nin azalmasının hedef boya ulaşmada bağımsız bir gösterge olduğu belirtilmiştir (15). Nissel ve arkadaşları ise bir çalışmada GFH ile prepubertal büyüme ve toplam pubertal boy arasında pozitif ilişkiyi göstermiştir (70).

Hastalarda nakil sonrası kullanılan steroid tedavisinin BH reseptörlerini azaltarak ve IGF-1 sentezini baskılayarak büyümeyi olumsuz etkilediği bilinmektedir. Ayrıca kondrosit proliferasyonunu baskılama, kemik gelişimini bozma ve endokondral ossifikasyonu düzensizleştirme gibi mekanizmalarla büyüme plağı fonksiyonları üzerinde direkt etki yaparlar (80). Tx sonrası steroid tedavisinin her gün kullanılması yerine günaşırı kullanılmasının kemik mineral dansite  l  mlelerinde pozitif etkisi vardır (82). Büyüme geriliğinin önlenmesi amacıyla steroid tedavisinin günaşırı verilmesi veya erken kesilmesi şeklindeki uygulamanın mortaliteyi arttırmadığı ve graft kaybına sebep olmadığı gösterilmiştir (83).

Kalsinörin inhibitörlerinin büyüme üzerinde etkisi belirgin değildir, ancak nefrotoksik olması nedeniyle GFH'yi azaltarak büyüme geriliğine katkısı olabilir (81).

Canlı vericiden tx yapılan çocuklarda kadavradan yapılanlara göre beş yıllık izlemde boy SDS ve büyüme hızının daha iyi olduğu bildirilmiştir. Böbrek naklinde donörün canlı ya da kadavra olmasının büyüme üzerine etkisi olabilir (84).

Tx sonrası persistan hiperparatiroidizm tablosunun da kemik döngüsü ve büyüme plağı fonksiyonları üzerinde negatif etkileri bilinmekte olup yetersiz beslenme, malnutrisyon ve gonadotropin aksındaki bozukluklar da büyüme geriliğine katkıda bulunabilir (80).

Son   olarak böbrek nakli olmuş çocuklarda büyüme geriliğine yönelik nakil öncesinde büyümenin olabilecek en iyi düzeyde tutulmasının, renal osteodistrofinin tedavi edilmesinin, hastalarda diyaliz süresinin olabildiğince kısaltılmasının, nakile pre-emptif verilmesinin veya erken yaşıta nakil yapılmasının büyüme üzerinde daha pozitif etkisi vardır (85). Nakil sonrası dönemde çocuklardaki büyüme geriliğinin önüne geçilebilmesi için uygun beslenme, renal fonksiyonların korunması, gelişebilecek metabolik asidozun ve kemik hastalığının önlenmesi, steroidlerin mümkün olduğunca az kullanılması veya kullanılmaması ve bazı seçilmiş olgularda BH tedavisi verilmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır (53).

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından izlenen böbrek nakli yapılmış 30 hasta ile benzer yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı çocuk üzerinde yapıldı. Hasta grubunu 18 yaşından önce böbrek nakli yapılmış, yaşları 1 yaş 10 ay ile 19 yaş 11 ay arasında olan çocuklar oluşturdu.

Çalışma ve yapılacak işlemler hakkında her iki gruptaki çocuklar ve ebeveynleri bilgilendirilerek ayrı ayrı yazılı onamları alındı. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.02.2018 tarih ve 2018/80 sayılı kararı ile onaylandı.

Retrospektif ve kesitsel olmak üzere iki aşamalı planlanan çalışmanın retrospektif bilgileri hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sisteminden elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, nakil yapıldığı yaş, nakilden çalışma anına kadar geçen süre, donör (verici) tipi (canlı/kadavra), KBH nedenleri, pre-emptif nakil olup olmadığı, nakil öncesi diyaliz tedavisi aldıysa başlama yaşı, tipi (HD/PD) ve süresi, nakil öncesi son poliklinik kontrolündeki boy ve vücut ağırlıkları (VA), puberte durumu, çalışma için gerekli biyokimyasal tetkikleri [serum Ca, P, ALP, iPTH, 25 (OH) vitamin D₃, Mg, Cr, total protein, albumin, hCRP, kan gazı], nakil öncesi çekilmiş DEXA sonuçları, KBH sürecine eşlik eden hastalıkları, nakile kadar geçen sürede kullandıkları, özellikle kemik mineral metabolizmasına etki eden ilaçlar kaydedildi.

Kesitsel çalışma verileri sağlıklı kontrol grubu ve hastaların poliklinik kontrol

günlerinde yapılan fizik muayene bulguları (boy, VA, puberte değerlendirmeleri) ve aynı gün istenen yukarıda sıralanan tetkik sonuçlarını içeriyordu. Bunlar için kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklar ve kontrolleri sırasında hastalardan alınan venöz kan örnekleri rutin biyokimya tetkikleri [serum Ca, P, ALP, Mg, Cr, total protein, albumin, iPTH, 25 (OH) vitamin D₃, kemik ALP (bALP), hCRP] ve kan gazları için ayrı ayrı tüplerle ilgili laboratuvarlara ulaştırıldı. Rutin biyokimya tetkikleri ve hCRP ERÜ Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarları Biyokimya Laboratuvarı, 25 (OH) vitamin D₃ ise Metabolizma Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Rutin biyokimya tetkikleri biyokimya laboratuvarında otoanalizör sistemlerde hazır kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle, iPTH düzeyleri electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemle, 25 (OH) vitamin D₃ düzeyleri ise metabolizma laboratuvarında high performance liquid chromatography (HPLC) yöntemiyle ölçüldü. bALP radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile hizmet alımı karşılığı özel bir laboratuvarında çalıştırıldı. Çalışma gruplarındaki olguların eGFR değerleri Schwartz ve Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplandı (55).

Çalışmada kemik sağlığının altın standart parametresi olarak kullanılan DEXA etik kurallar nedeni ile sadece hasta grubunda gerçekleştirildi. DEXA incelemesi ERÜ Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Hologic QDR serisi X-Ray Bone Densitometer cihazı (USA) kullanılarak yapıldı.

Çalışma gruplarındaki olguların fizik muayeneleri sırasında ölçülen boy ve VA değerlerinin hangi persentilde yer aldığı belirlendi (86). VKİ ve boy SDS'leri aşağıdaki formüllere göre hesaplandı (87).

$$\text{VKİ: } \text{VA(kg)} / [\text{boy (m)}]^2$$

$$\text{Boy SDS} = [\text{hasta boyu (cm)} - \text{ortalama boy (cm)}] / \text{boy SD}$$

Boy SDS değerleri -2/+2 arasında “normal”, -2 ve altı değerler “boy kısalığı”, -3 ve altı değerler “ağır boy kısalığı (cücelik)” olarak tanımlandı. Üç persentilin istatistiksel olarak kabaca -2 SDS'ye denk geldiği kabul edildi (87). Hastaların nakil öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı.

Hastaların puberte durumları TANNER evreleme sistemine göre yapıldı (87).

Çalışma sırasında hastaların sol el bilek grafileri çekildi ve kemik yaşları çocuk radyoloğu ile birlikte belirlendi (88).

Mineral ve kemik metabolizmasının önemli bileşenlerinden biri olan iPTH düzeylerine göre hastalar aşağıdaki şekilde gruplandırıldı (89).

Tablo 10. Hastaların serum iPTH düzeylerine göre gruplandırılması (89)

<200 pg/ml	Adinamik kemik hastalığı
200-300 pg/ml	Hedef düzey
300-600 pg/ml	Sekonder hiperparatiroidi
>600 pg/ml	Ağır sekonder hiperparatiroidi

Gruplar DEXA parametreleri yönünden karşılaştırıldı.

Çalışma gruplarındaki olgular serum D vitamini düzeylerine göre de 20 µg/L'nin altında "yetmezlik/eksiklik", üstünde "normal" değerler olarak iki gruba ayrıldı (90). Hasta ve kontrol grupları D vitamini düzeylerine göre, hasta grubunda da D vitamini düzeyi ile DEXA parametreleri karşılaştırıldı.

Kemik yoğunluğuna etki eden faktörlerden hastaların kortikosteroid tedavi süreleri belirlendi ve aldıkları toplam doz hesaplandı. Nakil öncesi ve sonrası aldıkları toplam steroid miktarı vücut yüzey alanına bölünerek (g/m^2) kümülatif steroid dozu standardize edildi. Hastalar kümülatif steroid dozuna göre 10 g/m^2 'den düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplar DEXA parametreleri, Cr, eGFR ve diğer kemik mineral dansitesini etkileyen faktörler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların aldıkları ve/veya almaya devam ettikleri diğer immunsupresif ajanlar, kalsitriol, kalsiyum, fosfor solusyonu, magnezyum, oral bifosfonat, antifosfat, antiasidoz, oral D vitamini ve eritropoetin (EPO) tedavileri değerlendirildi.

Nakil öncesi sadece iki hastanın DEXA sonuçlarına ulaşılabilirdiğinden hastalar bu açıdan değerlendirilemedi. Nakil sonrası herhangi bir zamanda ve çalışma sırasında çekilen DEXA bulgularından kemik mineral dansitesi (BMD) ölçüm verileri (yaşa ve cinsiyete göre uyumlu lomber vertebra ve femur boynu Z skorları) kaydedildi. DEXA cihazı iki yaşından küçük hastaların LVZS ve FBZS değerlerini hesaplamadı.

Hastaların DEXA çekim tarihlerindeki boy ölçüm değerlerine göre boy yaşları hesaplandı. Daha sonra LVZS ve FBZS değerleri cinsiyet ve boy yaşına göre yeniden hesaplandı ve bunlar “boy yaşı LVZS”, “boy yaşı FBZS” olarak isimlendirildi (91). Pediatrik yaş grubunda BMD Z skorları -1’e kadar “normal”, -1/-1.9 arasında “mineral dansitesi azalmasında artmış risk”, -2 ve altı “azalmış kemik mineral dansitesi” olarak değerlendirilmektedir (9). Hastaların iki çekimlerindeki DEXA bulguları yukarıdaki tanımlamalara göre değerlendirilip birbirleri ile karşılaştırıldı.

Son olarak böbrek nakilli çocuklarda kemik sağlığı ile ilgili faktörleri belirlemek amacıyla DEXA BMD ve Z skorları ile hasta yaşı, tx süresi, nakil öncesi ve sonrası boy SDS, VA SDS, VKİ, Serum Ca, P, ALP, bALP, iPTH, 25 (OH) vitamin D₃, Cr, eGFR değerleri, nakil öncesi ve sonrası kullandıkları steroid, kalsiyum, antifosfat, antiasidoz, D vitamini, kalsitriol, EPO tedavilerinin süresi, kümülatif steroid dozu, pulse metilprednizolon (PMP) aldıysa kaç defa aldığı arasında korelasyon analizi yapıldı. Ayrıca hastalar DEXA Z skorları -1’e kadar “normal”, -1 ve altı değerler “osteoporoz açısından artmış risk” olarak iki gruba ayrılıp yukarıda bahsedilen faktörlerle ilişkisine tekrar bakıldı.

Verilerin analizi için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu “Shapiro-Wilk testi” ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama±standart sapma, median (25./75. percentil) şeklinde, kategorik değişkenler için ise gözlem sayısı (%) olarak ifade edildi. İkili gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılıma uygun olan parametrelerde “Student t-testi”, uygun olmayan parametrelerde “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. İki'den fazla gruplar parametrik olanlarda tek yönlü varyans analizi, olmayanlar da “Kruskal-Wallis testi” ile değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için “Ki-Kare testi” kullanıldı. Parametrelerin pre-tx ve post-tx karşılaştırmalarında normal dağılan veriler için “paired sample t testi”, normal dağılmayan veriler için ise “Wilcoxon testi” kullanıldı. Korelasyon değerlendirmeleri “Spearman korelasyon testi” kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya yaşları 1 yaş 10 ay ile 19 yaş 11ay arasında, ortalaması (ort.) $149,93 \pm 68,01$ ay olan 11'i kız, 19'u erkek 30 böbrek nakilli çocuk ile benzer yaş (ort. $148,63 \pm 68,42$ ay) ve cinsiyette (K/E=11/19) 30 sağlıklı kontrol çocuk alındı. Her iki grupta da olguların %36,6'sı kız ve %63,4'ü erkekti. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet özellikleri açısından bir farklılık yoktu ($p>0.05$, Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri

	Hasta	Kontrol	P
Cinsiyet K/E	11/19	11/19	0,999
Takvim yaşı (ay)	$149,93 \pm 68,01$	$148,63 \pm 68,42$	0,941

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hastalar nakil yapılma yaşları açısından incelendiğinde; en erken nakil yaşının 13. ay (displastik böbrek), en geç 198. ay [posterior üretral valv (PUV)] olduğu belirlendi. Nakil yapılma yaşı açısından cinsiyetler arasında fark saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların nakil yaşları açısından cinsiyetler arası karşılaştırılması

	Cinsiyet		P
	Kız (n=11)	Erkek (n=19)	
Tx yaşı (ay)	93,0 (48,0 / 147,0)	99,0 (33,0 / 161,0)	0,767

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) olarak ifade edilmiştir.

4.1.1. Hastaların primer hastalıklarına göre dağılımı

Hastaları nakile götüren primer hastalıkları Tablo 13’te verilmiş olup en sık nedenin konjenital nefrotik sendrom (NS) olduğu görülmüştür.

Tablo 13. Hastaların KBH sebepleri

KBH nedenleri	n (%)
Konjenital Nefrotik Sendrom	6 (20)
Vezikoüreteral reflü (VUR)	4 (13,3)
PUV	3 (10)
Renal agenezi	3 (10)
Nörojen mesane	2 (6,6)
Tubulointerstisiyel nefrit (TİN)	2 (6,6)
Displastik böbrek	2 (6,6)
Amiloidoz	1 (3,3)
Nefrokalsinozis	1 (3,3)
Polikistik böbrek	1 (3,3)
Sistinozis	1 (3,3)
Bardet Biedle Sendromu	1 (3,3)
Kresentrik glomerulonefrit	1 (3,3)
Bilinmeyen	2 (6,6)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Buna ek olarak hastalar KBH sebeplerine göre gruplandırıldığında; ilk sırada %46,7 (n=14) oranında ÇAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract), ikinci sırada % 26,7 (n=8) oranında glomeruler hastalıkların yer aldığı belirlenmiştir (Tablo 14).

Primer hastalık gruplarına göre hastaların tanı yaşları incelendiğinde ÇAKUT tanılı hastaların 11,5 (0,0-87,3) ay ile en erken tanınan hastalık grubu olduğu belirlendi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalık gruplarının tanı yaşları ve KBH sürelerine göre değerlendirilmesi

Primer Hastalık Grupları	Hastalar		
	n (%)	Tanı yaşı (ay)	KBH süresi (ay)
CAKUT	14 (46,7)	11,5 (0,0 / 87,3)	68,0 (10,0 / 187,0)
Glomeruler Hastalıklar	8 (26,7)	22,5 (2,3 / 109,5)	23,5 (9,0 / 64,0)
Tubuler Hastalıklar	6 (20)	23,0 (12,8 / 112,5)	19,0 (1,0 / 69,0)
Bilinmeyen	2 (6,6)	113,0 (94,0 / 132,0)	43,0 (3,0 / 83,0)

Veriler n(%) ve median (25. percentil / 75. percentil) olarak ifade edilmiştir.

4.1.2. Hastaların diğer özellikleri

Hastaların nakil öncesi (pre-tx) RRT alıp almadıkları dosya kayıtları incelenerek belirlendi. Bir hastanın pre-tx kayıtlarına ulaşılamadı. Hastaların 13'ü (%44,8) pre-emptif nakile verildi. Onaltı (%55,2) hasta nakil öncesi RRT almıştı. Bunların 10'una periton diyalizi (PD), 4'üne hemodiyaliz (HD), 2'sine de PD ve HD tedavisi verilmişti. Hastaların ortanca PD tedavi süresi 16,5 ay olup en kısa 2 hafta, en uzun 8 yıldır. Bu süreler HD tedavisi alanlarda 16 gün ile 5 yıl (ortanca 5,5 ay) arasında değişmekteydi. PD ve HD tedavisini birlikte alan hastalardan birine 16 gün PD sonrası 10 ay HD yapılmıştı. Diğer hastaya ise ilk renal transplantasyon sonrasında hiperakut rejeksiyon gelişmesi üzerine ikinci nakile kadar 96 ay PD yapılmıştı. Bu hastamız iki defa böbrek nakli olan tek hastamızdır.

Nakil sonrası (post-tx) iki hastanın RRT öyküsü olup bunlardan biri postoperatif dönemde dört kez HD, diğeri postoperatif dönemde bir hafta PD tedavisi almıştı.

Hastalarımızın böbrek vericilerinin %70'inin canlı, %30'unun kadavra olduğu tespit edildi.

Hasta grubundaki olguların %59'unun (n=17) nakil öncesi dönemde hipertansiyon (HT) tanısı olup antihipertansif tedavi kullanıyorlardı. Hastaların %64'ünde kardiyovasküler hastalıklar, %10'unda nörolojik hastalıklar, %7'sinde hepatobiliyer sistem hastalıkları KBH sürecine eşlik eden hastalıklar olarak saptandı.

4.2. Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Nakil öncesi kayıtlardan 29 hastanın boy, kilo ve puberte durumu elde edildi. Hastaların bu dönemde yaklaşık %60'ında boy değerinin, %50'sinde de VA'nın 3p'den düşük olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların pre-tx dönemdeki boy ve VA persentilleri

	Boy n(%)	VA n(%)
<3 p	17 (59)	15 (52)
3-10 p	5 (17)	5 (17)
10-25 p	2 (7)	4 (14)
25-50 p	1 (3)	1 (3)
50-75 p	4 (14)	0 (0)
75-90 p	0 (0)	4 (14)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Nakil öncesi dönemde hastaların %31'inin boy standart deviasyon değeri (SDS) -2'den, %24'ünün de -3'ten düşüktü. Hastaların boy SDS değerlerinin nakil sonrası dönemde daha iyi olduğu tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların nakil öncesi ve sonrası boy SDS değerleri

Standart Sapma (SDS)	Boy n(%)	
	Pre-tx dönem	Post-tx dönem
-2 / +2 arası	13 (45)	22 (73)
≤ -2 (boy kısalığı)	9 (31)	2 (7)
≤ -3 (ağır boy kısalığı)	7 (24)	6 (20)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

4.2.1. Hastaların nakil öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Hastaların nakil öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında boy percentil (p), VA percentil (p), boy SDS, VA SDS ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$, Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların nakil öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Zaman		P
	Nakil öncesi (n=29)	Nakil sonrası (n=30)	
Boy p	2,0 (0,2 / 11,7)	14,6 (2,4 / 35,1)	0,015
VA p	4,0 (0,3 / 20,4)	22,1 (2,3 / 70,3)	0,005
Boy SDS	-2,0 (-3,0 / -1,2)	-1,1 (-2,4 / -0,4)	0,023
VA SDS	-1,7 (-2,8 / -0,8)	-0,8 (-2,2 / 0,5)	0,004
VKİ (kg/m²)	17,05 ± 3,93	20,19 ± 5,44	<0,001

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Hastaların boy SDS, VA SDS ve VKİ değerlerinin yüzde değişimleri (YD) cinsiyetler arasında karşılaştırıldı. Boy SDS yüzde değişimi kızlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek iken, VA SDS ve VKİ yüzde değişimlerinde cinsiyetler arasında fark yoktu (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların nakil öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerinin yüzde değişimlerinin cinsiyetler arası karşılaştırması

	Toplam (n=30)	Kız (n=11)	Erkek (n=19)	P
YD Boy SDS	21,0 (-7,3 / 72,8)	70,9 (18,8 / 124,0)	1,9 (-14,4 / 45,2)	0,024
YD VA SDS	44,8 (-15,4/80,4)	37,5 (-7,6 / 75,6)	50,3 (-25,6/88,2)	0,947
YD VKİ	12,7 (2,3 / 30,5)	11,5 (1,5 / 29,3)	17,3 (2,6 / 32,7)	0,580

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) olarak ifade edilmiştir.

4.2.2. Hastaların puberte durumunun değerlendirilmesi

Böbrek nakli yapılan 30 hastanın 16'sı nakil sırasında puberte başlama yaşından küçük, 14'ü büyük idi. Çalışma anında ise hastaların 21'i puberte başlama yaşından büyük idi. Yirmi bir hastanın 18'i yaşı ve cinsiyetine uygun puberte muayenesine sahipti. Pubertal döneme girmesi gereken 7 çocuktan 4'ü yaşı ve cinsiyetine uygun puberte bulgularını göstermekte olup 21 çocuktan 3'ü (%14,3) prepubertal olarak değerlendirildi.

4.2.3. Hastaların el bilek grafilerinin değerlendirilmesi

Çalışma sırasında hasta grubundaki olgulara çekilen el bilek grafisi çocuk radyoloji bölümü ile birlikte değerlendirildi (88). Hastaların %40'ında kemik yaşının takvim yaşına göre geri olduğu tespit edildi. Bu durum kız çocuklarda %27 (n=3), erkeklerde %47 (n=9) oranında tespit edildi. Erkek hastaların neredeyse hepsinde kemik yaşı geriliğine osteopenik görünüm eşlik ediyordu. 2,5 yaşındaki erkek hastamız 14 ay ile uyumlu kemik yaşı ile, 22 aylık erkek hastamız da 10 ay ile uyumlu kemik yaşı ile en dikkat çeken olgulardı.

4.3. Hastaların Nakil Öncesi ve Sonrası Serum Biyokimya Değerleri

Hasta grubunun serum biyokimyasal parametreleri nakil öncesi ve sonrası değerleri açısından karşılaştırıldığında iPTH, Cr, eGFR, total protein ve albumin değerlerindeki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$, Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların nakil öncesi ve sonrası serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Nakil öncesi	Nakil sonrası	P
Ca	9,00 ± 1,06	9,71 ± 0,42	0,425
P	5,81 ± 1,30	4,10 ± 0,86	0,388
Mg	0,99 ± 0,20	0,74 ± 0,88	0,062
ALP	210,0 (151,5 / 318,5)	157,0 (105,0 / 210,8)	0,067
iPTH	316,0 (195,0 / 745,0)	68,6 (49,1 / 93,5)	<0,001
Cr	5,1 (3,5 / 6,3)	0,9 (0,6 / 1,2)	<0,001
eGFR	13,3 (10,1 / 17,7)	95,2 (69,4 / 113,9)	<0,001
hCRP	3,2 (3,2 / 4,1)	2,8 (0,6 / 4,5)	0,180
T. protein	6,10 ± 1,09	7,20 ± 0,57	0,047
Albumin	3,52 ± 1,06	4,68 ± 0,39	<0,001
pH	7,39 ± 0,06	7,36 ± 0,06	0,609
pCO2	34,61 ± 6,80	35,14 ± 4,86	0,597
HCO3	21,05 ± 4,74	19,60 ± 3,24	0,161

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Transplantasyon öncesi hastaların %11,1’inde serum iPTH>1000 pg/mL ve %29,6’sında PTH>600 pg/mL tespit edilmiş olup toplam 11 hastanın ağır sekonder hiperparatiroidizmleri vardı (Tablo 20).

Hastalar arasında paratiroidektomi yapılmış olgu yoktu.

Tablo 20. Hastaların nakil öncesi iPTH durumu (89)

iPTH durumu	iPTH seviyesi	n (%)
Ağır sekonder hiperparatiroidizm	1000↑	3 (11,1)
	600↑	8 (29,6)
Sekonder hiperparatiroidizm	300-600	4 (14,8)
Hedef düzey	200-300	5 (18,6)
Adinamik kemik hastalığı	200↓	7 (25,9)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Nakil öncesi dönemde D vitamini bakılan hastaların %57,1’inin (n=8) D vitamin düzeyi düşük, %42,9’unun (n=6) normal veya yüksek olduğu tespit edildi. Çalışma döneminde ise 12 (%40) hastanın D vitamini düzeyi düşük, 18 (%60) hastanın normaldi.

4.4. Hastaların Kullandıkları İlaçlar

Nakil öncesi dönemde hastaların yaklaşık %90’ının anti-fosfat ve anti-asidoz tedavilerini sırasıyla 17,0 (1,0 / 92,0) ay ve 21,0 (2,0 / 92,0) ay kullandıkları tespit edildi (Tablo 21).

Transplantasyon sonrası dönemde hastaların kemik mineral metabolizmasına yönelik tedavileri incelendiğinde hastaların %41’inin (n=12) D vitaminini 12,0 (2,0 / 24,0) ay, %38’inin (n=11) kalsiyum tedavisini 12,0 (2,0 / 24,0) ay kullandığı belirlendi (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların nakil öncesi ve sonrası kullandıkları ilaçlar ve süreleri

	Nakil öncesi (n=28)		Nakil sonrası (n=29)	
	n (%)	Süre (ay)	n (%)	Süre (ay)
Kalsiyum p.o.	9 (32)	5,0 (1,0 / 51,0)	11 (38)	12,0 (2,0 / 24,0)
Fosfor p.o.	1 (4)	10,0 (10,0 / 10,0)	4 (14)	1,5 (1,0 / 8,0)
Magnezyum	2 (7)	1,5 (1,0 / 2,0)	17 (59)	13,0 (1,0 / 78,0)
Anti-fosfat	25 (89)	17,0 (1,0 / 92,0)	0	
Anti-asidoz	26 (93)	21,0 (2,0 / 92,0)	10 (35)	14,0 (1,0 / 72,0)
25 (OH) vit D₃	15 (54)	12,0 (1,0 / 65,0)	12 (41)	12,0 (2,0 / 24,0)
1,25 (OH)₂ vit D	22 (79)	12,0 (1,0 / 93,0)	2 (7)	17,0 (2,0 / 32,0)
EPO	24 (86)	10,0 (1,0 / 92,0)	3 (10)	4,0 (2,0 / 14,0)

Veriler n(%) ve ortanca (min / max) olarak ifade edilmiştir.

Post-tx dönemde bütün hastalar steroid tedavisi almış olup steroid kullanma süresi ortancası 29,0 (3,0 / 111,0) ay tespit edilmiştir. Hastaların hepsi nakilden sonraki dönemde steroid ile birlikte takrolimus ve mikofenolat mofetil (MMF) kullanmıştır. Ayrıca hastaların %14'ünün nakil öncesi, %4'ünün nakil sonrası siklosporin kullandığı tespit edildi (Tablo 22).

Olguların nakil sonrası yaklaşık 1/3'ü böbrek fonksiyon değerlerindeki bozulma nedeni ile yüksek doz steroid tedavisi almıştır. Transplantasyon sonrası süreçte sekiz hasta sadece bir kez, üç hasta ise birden fazla PMP tedavisi almıştır.

Tablo 22. Hastaların nakil öncesi ve sonrası kullandıkları immunsupresif ilaçlar ve süreleri

	Nakil öncesi (n=28)		Nakil sonrası (n=29)	
	n (%)	Süre (ay)	n (%)	Süre (ay)
Steroid	9 (32)	6,0 (2,0 / 54,0)	29 (100)	29,0 (3,0 / 111,0)
Takrolimus	0		29 (100)	41,0 (3,0 / 118,0)
MMF	2 (7)	3,5 (1,0 / 6,0)	29 (100)	34,0 (3,0 / 118,0)
Siklosporin	4 (14)	10,0 (5,0 / 18,0)	1 (4)	6,0 (6,0 / 6,0)
Azatioprin	1 (4)	3,0 (3,0 / 3,0)	5 (17)	33,0 (3,0 / 46,0)
Everolimus	0		2 (7)	16,5 (1,0 / 32,0)
Canacinumab	0		2 (7)	18,5 (4,0 / 33,0)

Veriler n(%) ve ortanca (min / max) olarak ifade edilmiştir.

4.5. Çalışma Gruplarının Genel Özellikleri

Hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette, herhangi bir hastalığı olmayan, boy ve VA değerleri normal olan, 30 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

4.5.1. Çalışma gruplarının antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Çalışma gruplarının boy (p), VA (p), boy SDS, VA SDS ve VKİ karşılaştırıldığında VKİ dışındaki tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$, Tablo 23).

Tablo 23. Çalışma grupları arasında antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Boy p	14,7 (2,4 / 35,1)	37,0 (15,3 / 69,0)	0,004
VA p	22,1 (2,3 / 70,3)	49,0 (20,8 / 77,0)	0,029
Boy SDS	-1,1 (-2,4 / -0,4)	-0,3 (-1,0 / 0,5)	0,004
VA SDS	-0,8 (-2,2 / -0,6)	-0,01 (-0,8 / 1,1)	0,015
VKİ (kg/m²)	20,13 $\pm$ 5,35	21,4 $\pm$ 10,26	0,551

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.

4.5.2. Çalışma gruplarının serum parametrelerinin karşılaştırılması

Serum parametrelerinden Mg, albümin, Cr, eGFR, hCRP, iPTH ve kan gazı HCO_3 değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,05$, Tablo 24).

hCRP düzeylerinde, hastaların nakil öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında anlamlı değişiklik yok iken hastaların nakil sonrası hCRP değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$, Tablo 24).

Çalışma gruplarındaki iPTH düzeyleri değerlendirildiğinde her iki grupta iPTH düzeyleri normal aralıkta olmasına karşın gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$, Tablo 24).

Serumdan çalışılan kemik spesifik alkalen fosfataz (bALP) değerlerinde gruplar arasında farklılık yoktu ($p>0,05$, Tablo 24).

Tablo 24. Çalışma grupları arasında serum biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Ca	9,71 ± 0,41	9,89 ± 0,40	0,098
P	4,12 ± 0,85	4,12 ± 0,75	0,153
Mg	0,74 ± 0,09	0,88 ± 0,55	<0,001
ALP	157,0 (105,0 / 210,8)	164,5 (79,8 / 223,3)	0,784
iPTH	68,6 (49,1 / 93,5)	32,6 (26,5 / 44,0)	<0,001
Cr	0,9 (0,6 / 1,2)	0,5 (0,4 / 0,8)	<0,001
eGFR	95,2 (69,4 / 113,9)	148,0 (128,8 / 168,0)	<0,001
hCRP	2,8 (0,6 / 4,5)	0,4 (0,3 / 0,8)	<0,001
D vit	24,8 (17,2 / 30,9)	25,7 (20,8 / 34,2)	0,255
bALP	47,8 (32,5 / 78,9)	51,8 (20,3 / 72,9)	0,344
T. protein	7,19 ± 0,56	7,28 ± 0,39	0,487
Albumin	4,69 ± 0,39	4,93 ± 0,26	0,008
pH	7,36 ± 0,06	7,38 ± 0,03	0,150
pCO2	35,45 ± 5,08	37,70 ± 4,09	0,064
HCO3	19,73 ± 3,26	21,73 ± 1,77	0,005

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Serum D vitamini düzeylerinin hastaların %40'ında (n=12), kontrol grubunun ise %20'sinde (n=6) düşük olduğu görüldü. Çalışma grupları arasında serum D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak farklılık belirlenmedi (p>0,05, Tablo 25).

Tablo 25. Çalışma anı hastaların ve kontrol grubunun D vitamini düzeyi karşılaştırılması

	Hasta n=30 (%)	Kontrol n=30 (%)	P
D vit < 20 (↓)	12 (40)	6 (20)	0,091
D vit ≥ 20 (N/↑)	18 (60)	24 (80)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

4.6. Hastaların DEXA Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Pre-tx dönemde çekilen iki hastanın DEXA sonuçları kayıtlardan incelendi. Hastalardan kız olanının meningomyelosel ve nörojen mesane tanıları olup 10 yaş 1 aylıkken (boy yaşı:10,3 yıl) çekilen DEXA LVZS:-3, LV BMD:0,433, boy yaşına göre hesaplanmış LVZS:-3,01, FB BMD:0,393 idi. Diğer hasta ise erkek olup 3 yaş 11 aylıkken (boy yaşı:2,9 yıl) çekilen DEXA LVZS:-2,3, LV BMD:0,373, boy yaşına göre hesaplanmış

LVZS:-0,6, FB BMD:0,446 idi. Her iki hastanın FBZS hesaplanamamıştı.

Nakil sonrası dönemde 16 hastanın DEXA sonuçları dosyalarından elde edildi. Ondört hastanın %64'ünün (n=9) boy yaşı LVZS'sinin 'normal', %36'sının (n=5) ise 'osteoporoz açısından artmış risk' sınıfında olduğu belirlendi. İki hastanın yaşı iki yıldan küçük olduğu için Z skoru verilmemişti.

Çalışma sırasında boy yaşı LVZS değerlerine baktığımızda hastaların %75'inin (n=21) 'normal', %25'inin (n=7) ise 'osteoporoz için artmış risk' grubunda olduğu görüldü.

Hastaların hiç birinde kemik fraktürü tespit edilmedi.

4.6.1. Nakil sonrası ve çalışma anı DEXA parametrelerinin karşılaştırılması

Hastaların nakil sonrası farklı zamanlarda çekilen DEXA sonuçları incelendi ve DEXA yapılma ortalama yaşı $138,47 \pm 59,32$ ay olduğu saptandı.

Çalışma sırasında hastaların ortalama yaşı $169,27 \pm 60,41$ ay olarak tespit edildi. Çalışma sırasında iki hastanın yaşı ikiden küçük olduğu için Z skorları verilmemiş olup BMD değerleri mevcuttu.

Hastaların tx sonrası ve çalışma sırasındaki DEXA parametreleri karşılaştırıldığında FBZS hariç bütün parametrelerdeki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$, Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların nakil sonrası ve çalışma anı DEXA Z skorları ve BMD değerlerinin karşılaştırılması

	n	Tx sonrası	Çalışma anı	P
LVZS	15	-1,7 (-2,7 / -0,7)	-1,1 (-1,9 / -0,2)	0,001
(boy yaşı) LVZS	14	-0,5 (-1,6 / 0,9)	0,2 (-0,9 / 1,6)	0,011
FBZS	11	-2,0 (-2,7 / -0,8)	-0,9 (-2,5 / -0,3)	0,154
(boy yaşı) FBZS	7	-4,4 (-5,1 / -1,8)	-1,5 (-2,2 / -0,3)	0,018
LV BMD	14	0,6 (0,5 / 0,7)	0,7 (0,5 / 0,9)	0,001
FB BMD	12	0,6 (0,5 / 0,7)	0,7 (0,6 / 0,8)	0,005

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) olarak ifade edilmiştir.

4.6.2. Nakil sonrası ve çalışma anı DEXA parametrelerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

Hastaların tx sonrası ve çalışma sırasında çekilen DEXA parametrelerinin arasındaki fark yüzde değişim (YD) olarak hesaplandı ve tüm parametreler cinsiyetler arasında karşılaştırıldı. İstatiksel olarak anlamlı çıkan tek parametre Lumbal Vertebra Z Skoru'ndaki Yüzde Değişim (YD LVZS) idi ($p < 0,05$, Tablo 27). Nakil sonrası FBZS, YD FBZS, FB BMD, YD FB BMD, boy yaşı FBZS ve boy yaşı FBZS Yüzde Değişimi kız cinsiyette hasta sayısının az olmasından dolayı istatistik çalışması anlamlı sayılmadı.

Tablo 27. Nakil sonrası ve çalışma anı DEXA parametrelerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

	n	Kız	n	Erkek	P
Tx sonrası LVZS	5	-0,7 (-3,1/-0,2)	10	-1,9 (-2,8/-1,5)	0,310
LVZS	11	-0,2 (-2,2/0,3)	17	-1,2 (-1,9/-0,8)	0,353
YD LVZS	5	71,4 (37,7/190,0)	10	28,0 (16,7/35,9)	0,008
Tx sonrası (boy yaşı) LVZS	5	-0,4 (-0,5/0,8)	9	-1,6 (-1,7/0,1)	0,190
(boy yaşı) LVZS	11	0,2 (-1,0/2,1)	17	0,1 (-0,8/0,9)	0,781
(boy yaşı) YD LVZS	5	107,5 (-34,6/652,2)	9	104,9 (5,6/150,1)	0,898
FBZS	11	-0,9 (-2,5/0,1)	17	-0,9 (-2,5/-0,4)	0,677
(boy yaşı) FBZS	10	-1,5 (-2,1/0,3)	10	-1,7 (-2,4/-0,6)	0,579
Tx sonrası LV BMD	5	0,5 (0,5/0,8)	10	0,6 (0,5/0,7)	0,953
LV BMD	11	0,8 (0,5/0,9)	19	0,6 (0,5/0,9)	0,328
YD LV BMD	5	14,3 (5,3/43,6)	10	22,1 (12,9/33,1)	0,606
Çalışma anı FB BMD	11	0,7 (0,6/0,8)	19	0,7 (0,5/0,9)	0,966
Ön kol BMD	10	0,4 (0,3/0,5)	19	0,4 (0,3/0,5)	0,839

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) olarak ifade edilmiştir.

4.6.3. Pre-tx dönemde diyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar arasında DEXA parametrelerinin karşılaştırılması

Pre-tx dönemde diyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar arasında çalışma anında çekilen DEXA parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$, Tablo 28).

Tablo 28. Pre-tx dönemde diyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar arasında DEXA parametrelerinin karşılaştırılması

	n	Diyaliz tedavisi almayan	n	Diyaliz tedavisi alan	p
LVZS	12	-1,2 (-1,8 / -0,7)	16	-0,9 (-2,1 / -0,1)	0,664
(boy yaşı) LVZS	12	0,2 (-0,8 / 1,2)	16	0,2 (-0,9 / 2,0)	0,909
FBZS	12	-0,8 (-1,4 / -0,3)	16	-1,7 (-2,6 / -0,2)	0,100
(boy yaşı) FBZS	11	-1,6 (-2,6 / -0,7)	9	-0,9 (-2,1 / 0,1)	0,503
LV BMD	14	0,7 (0,6 / 0,9)	16	0,5 (0,5 / 0,9)	0,498
FB BMD	14	0,7 (0,6 / 0,9)	16	0,6 (0,5 / 0,8)	0,154
Ön kol BMD	14	0,5 (0,3 / 0,5)	15	0,4 (0,2 / 0,5)	0,146

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) olarak ifade edilmiştir.

4.6.4. Pre-tx dönemde serum iPTH seviyelerine göre çalışma anı DEXA parametreleri ve böbrek fonksiyon testlerinin (BFT) karşılaştırılması

Hastaların nakil öncesi serum iPTH değerlerine göre oluşturulan gruplardaki çalışma anında çekilen DEXA parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$, Tablo 29).

Tablo 29. Pre-tx dönemde serum iPTH seviyelerine göre çalışma anı DEXA parametreleri ve böbrek fonksiyon testlerinin (BFT) karşılaştırılması

	n	Düşük	n	Normal	n	Yüksek	p
LVZS	7	-0,7 (-2,9/0,4)	5	-1,1 (-2,0/1,5)	13	-1,2 (-2,0/-0,8)	0,774
(boy yaşı) LVZS	7	0,1 (-1,9/0,4)	5	0,7 (-1,1/2,1)	13	0,1 (-0,5/0,9)	0,588
FBZS	7	-0,9 (-2,5/-0,3)	5	-0,1 (-2,1/1,7)	13	-1,5 (-2,4/-0,8)	0,676
(boy yaşı) FBZS	5	-1,9 (-3,8/-1,5)	3	-0,1 (-2,8/?)	9	-1,6 (-2,1/-0,6)	0,225
LV BMD	7	0,6 (0,5/0,7)	5	0,8 (0,5/0,9)	15	0,6 (0,5/0,9)	0,849
FB BMD	7	0,7 (0,6/0,7)	5	0,7 (0,6/0,9)	15	0,7 (0,5/0,8)	0,660
Ön kol BMD	7	0,3 (0,3/0,5)	4	0,4 (0,3/0,6)	15	0,4 (0,3/0,5)	0,851
Pre-tx Cr	7	4,5 (3,1/6,4)	5	5,1 (3,6/6,7)	15	5,4 (3,4/6,3)	0,958
Pre-tx eGFR	7	12,7 (10,2/20,8)	5	12,1 (9,2/18,0)	15	13,5 (9,9/17,0)	0,870
Cr	7	0,8 (0,6/1,2)	5	0,9 (0,4/1,1)	15	0,9 (0,6/1,1)	0,790
eGFR	7	105,0 (50,3/114,0)	5	97,4 (82,2/173,5)	15	100,0 (64,0/110,0)	0,645

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) olarak ifade edilmiştir.

4.6.5. Çalışma anı DEXA parametrelerinin serum D vitamini düzeyine göre karşılaştırılması

Çalışma döneminde çekilen DEXA parametreleri D vitamini düzeyi düşük ve normal/yüksek olan gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$, Tablo 30).

Tablo 30. Çalışma anı DEXA parametrelerinin serum D vitamini düzeyine göre karşılaştırılması

	n	Düşük	n	Normal/yüksek	p
LVZS	11	-1,1 (-1,3 / -0,2)	17	-1,2 (-2,2 / -0,2)	0,517
(boy yaşı) LVZS	11	0,2 (-0,1 / 1,8)	17	0,1 (-1,1 / 1,2)	0,547
FBZS	11	-0,9 (-2,5 / -0,4)	17	-0,9 (-2,4 / 0,3)	0,643
(boy yaşı) FBZS	10	-1,6 (-2,4 / -0,9)	10	-0,8 (-2,1 / -0,2)	0,529
LV BMD	12	0,7 (0,6 / 0,9)	18	0,6 (0,5 / 0,9)	0,267
FB BMD	12	0,7 (0,6 / 0,8)	18	0,7 (0,5 / 0,9)	0,755
Ön kol BMD	12	0,4 (0,3 / 0,5)	17	0,4 (0,3 / 0,5)	0,647

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) olarak ifade edilmiştir.

4.6.6. Hastaların nakil sonrası dönemde aldıkları Pulse Metilprednizolon (PMP) tedavisi ve toplam aldıkları steroid dozu

Hastalar nakil sonrası tedavi protokolünde steroid tedavisini rutin almaktadır. Hastalarımızın %38'i post-tx dönemde PMP tedavisi almıştır. Renal transplantasyon sonrasında PMP tedavisi alan ve almayanlar olarak gruplandırıldığında, gruplar arasında çalışma anı DEXA parametreleri ve serum Cr, eGFR değerleri karşılaştırıldığında sadece serum Cr değeri açısından anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,05$, Tablo 31).

Tablo 31. Post-tx dönemde PMP alan ve almayanlar arasında DEXA parametrelerinin ve BFT değerlerinin karşılaştırılması

	PMP alan (n=11)	PMP almayan (n=19)	P
LVZS	-1,4 (-2,2 / -0,8)	-0,8 (-1,4 / 0,1)	0,091
(boy yaşı) LVZS	0,7 (-0,6 / 1,8)	0,1 (-1,1 / 1,1)	0,378
FBZS	-1,6 (-2,6 / -0,4)	-0,9 (-2,2 / -0,1)	0,285
(boy yaşı) FBZS	-1,5 (-1,9 / -0,7)	-1,5 (-2,7 / -0,1)	0,999
LV BMD	0,7 (0,5 / 0,9)	0,6 (0,5 / 0,9)	0,899
FB BMD	0,7 (0,5 / 0,8)	0,7 (0,6 / 0,8)	0,735
Ön kol BMD	0,4 (0,3 / 0,5)	0,4 (0,3 / 0,5)	0,674
Cr	1,1 (0,9 / 1,3)	0,7 (0,6 / 1,0)	0,008
eGFR	75,4 (58,5 / 106,6)	105 (81,5 / 128,0)	0,077

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) olarak ifade edilmiştir.

Hastaların günümüze kadar kullandığı steroidin kümülatif dozu 10 g/m²'den düşük ve yüksek olmak üzere iki grup oluşturuldu. Bu gruplar DEXA parametreleri, Cr, eGFR ve kemik mineral metabolizmasını etkileyebilecek parametreler yönünden karşılaştırıldığında LV BMD değerinde anlamlı farklılık tespit edildi (p<0,05, Tablo 32).

Tablo 32. Kümülatif steroid dozuna göre gruplar arasında DEXA parametrelerinin ve kemik mineral dengesini etkileyebilecek değerlerin karşılaştırılması

	10 g/m ² den az (n=18)	10 g/m ² den fazla (n=11)	P
LVZS	-0,9 (-1,4 / -0,2)	-1,3 (-2,2 / 0,1)	0,451
(boy yaşı) LVZS	0,2 (-0,1 / 2,1)	0,1 (-1,0 / 0,7)	0,148
FBZS	-0,9 (-2,3 / -0,4)	-1,5 (-2,5 / 0,3)	0,753
(boy yaşı) FBZS	-1,2 (-2,4 / 0,1)	-1,7 (-2,3 / -1,2)	0,353
LV BMD	0,8 (0,6 / 0,9)	0,6 (0,5 / 0,7)	0,028
FB BMD	0,8 (0,6 / 0,9)	0,6 (0,5 / 0,7)	0,173
Ön kol BMD	0,5 (0,4 / 0,5)	0,3 (0,3 / 0,5)	0,111
Cr	0,9 (0,6 / 1,2)	0,8 (0,6 / 1,2)	0,912
eGFR	98,7 (80,0 / 115,3)	92,9 (58,5 / 113,8)	0,492
ALP	157,0 (114,0 / 210,8)	139,0 (105,0 / 200,0)	0,877
bALP	47,8 (36,6 / 69,9)	37,5 (30,0 / 78,5)	0,740
iPTH	64,4 (46,6 / 93,5)	69,0 (53,5 / 141,0)	0,674
Ca	9,76 ± 0,40	9,71 ± 0,41	0,738
P	4,02 ± 0,95	4,25 ± 0,71	0,507
Mg	0,74 ± 0,09	0,74 ± 0,08	0,982

Veriler ortanca (25. percentil / 75. percentil) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

4.7. DEXA BMD ve Z Skorları İle Kemik Metabolizmasını Etkileyen Parametrelerin Korelasyonu

4.7.1. LVZS ve boy yaşı LVZS (düşük ve normal olan gruplar dahil) ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki

LVZS ile boy SDS ve YD boy SDS değerleri arasında pozitif, serum Cr, YD Cr ve iPTH değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 33).

Boy yaşı LVZS ile pre-tx dönemde steroid kullanma süresi, kümülatif steroid dozu, pre-tx ve post-tx dönemde PMP alma sayısı ile negatif korelasyon belirlendi (Tablo 33).

Tablo 33. LVZS ve boy yaşı LVZS ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki

	LVZS			Boy yaşı LVZS		
	Toplam	Düşük	Normal	Toplam	Düşük	Normal
Takvim yaşı				0,399*		0,542*
Tx yaşı	-0,411*					
Boy SDS	0,498**					
YD Boy SDS	0,532**	0,567*	0,642*			
VKİ				0,481**		
YD VKİ		0,565*		0,415*		
Cr	-0,455*					0,498*
YD Cr	-0,429*				-0,857*	
eGFR		0,523*				
YD eGFR					0,964****	
Pre-tx P		0,607*	-0,566*		0,811*	
P	0,523**		0,634*			
YD P	0,527**		0,807****			
ALP			0,609*			
bALP			0,640*			
iPTH	-0,620***	-0,520*			-0,750*	
hCRP		-0,556*			-0,750*	
YD hCRP					-0,786*	
Pre-tx Steroid (süre)				- 0,815**		
Pre-tx Steroid (doz)				-0,767*		
Pre-tx PMP				-0,886*		
PMP				-0,595*		
Takrolimus (süre)				0,483*		

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

4.7.2. FBZS ve boy yaşı FBZS (düşük ve normal olan gruplar dahil) ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki

FBZS ile VA SDS, YD VA SDS, ALP değerleri arasında pozitif, serum iPTH değeri arasında negatif korelasyon tespit edildi (Tablo 34).

Boy yaşı FBZS ile takrolimus ve MMF kullanma süresi ile pozitif, pre-tx ve post-tx dönemdeki kalsiyum kullanma süresi, pre-tx dönemdeki steroid kullanma süresi ile negatif korelasyon saptandı (Tablo 34).

Tablo 34. FBZS ve boy yaşı FBZS ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki

	FBZS			Boy yaşı FBZS		
	Toplam	Düşük	Normal	Toplam	Düşük	Normal
Takvim yaşı		0,570*				
Tx yaşı					-0,608*	
Tx süresi					0,713**	
Boy SDS	0,378*					
YD Boy SDS	0,388*				0,645*	
VA SDS	0,391*					
YD VA SDS	0,499**					-0,762*
YD VKİ	0,382*	0,719**				
YD Ca						-0,762*
ALP	0,400*		0,562*			
bALP			0,585*			
iPTH	-0,487*		-0,667**	-0,632**	-0,657*	
YD iPTH				-0,551*		
hCRP		-0,586*				
YD hCRP		-0,598*				
YD Albumin					0,664*	
Pre-tx EPO	-0,512*				-0,746*	
Pre-tx Steroid (süre)				-0,949*		
Pre-tx Kalsiyum (süre)				-0,949*		
Kalsiyum (süre)				-0,787**	-0,793*	
Takrolimus (süre)				0,492*	0,713**	
MMF (süre)				0,566**	0,685*	

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

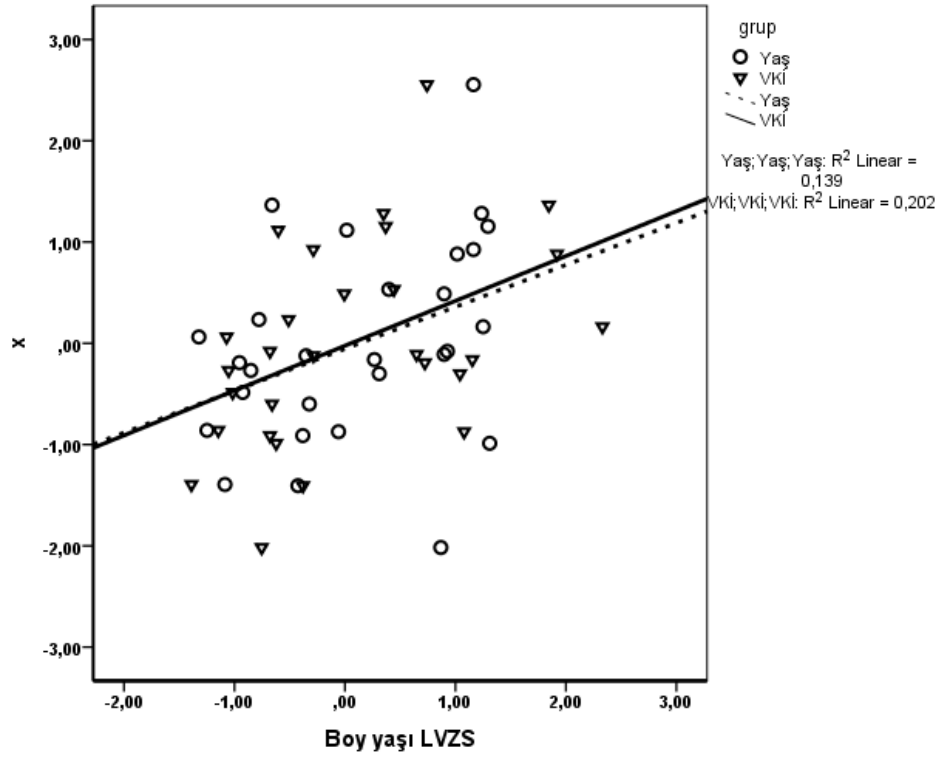
4.7.3. BMD değerleri ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki

LV BMD, FB BMD ve Ön Kol BMD değerleri il pre-tx dönemde antiasidoz kullanma süresi, post-tx dönemde takrolimus ve MMF kullanma süreleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 35).

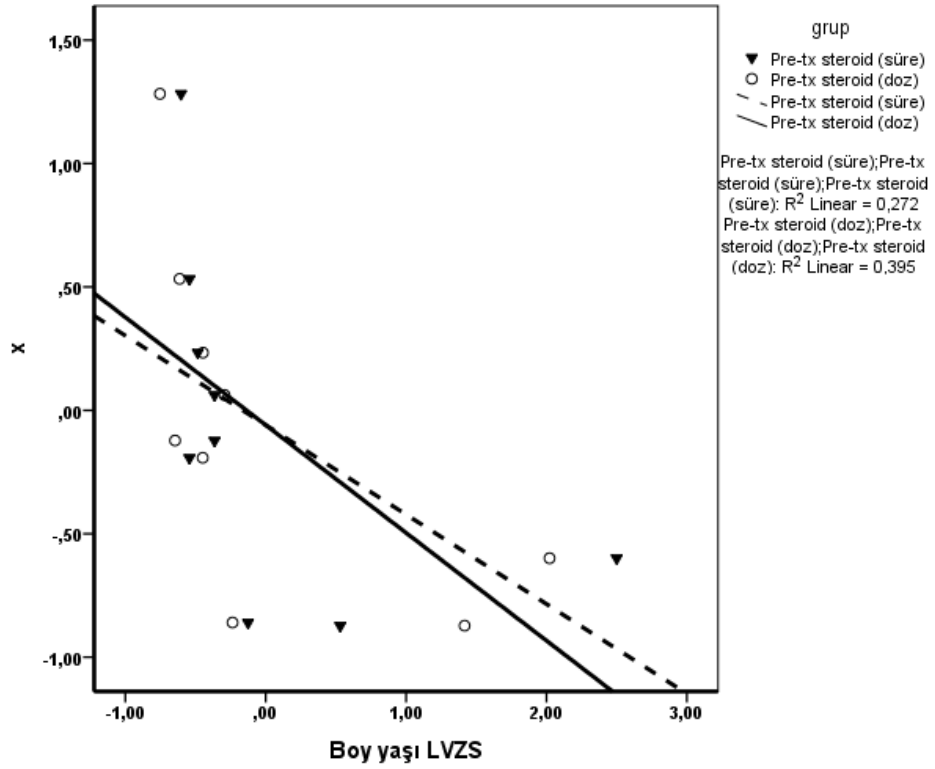
Tablo 35. BMD değerleri ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki

	LV BMD	FB BMD	Ön Kol BMD
Takvim yaşı	0,900*		
Tx yaşı			0,900*
Pre-tx VKİ	0,900*		
VKİ	0,900*		
YD VKİ	0,900*		
Pre-tx eGFR		0,900*	
eGFR			0,900*
YD eGFR			0,900*
P	-0,900*		
YD D vit			0,900*
Pre-tx steroid (süre)	-0,672*		
Pre-tx steroid (doz)			-0,667*
Takrolimus (süre)	0,613***	0,566***	0,540**
MMF (süre)	0,607***	0,627***	0,637***

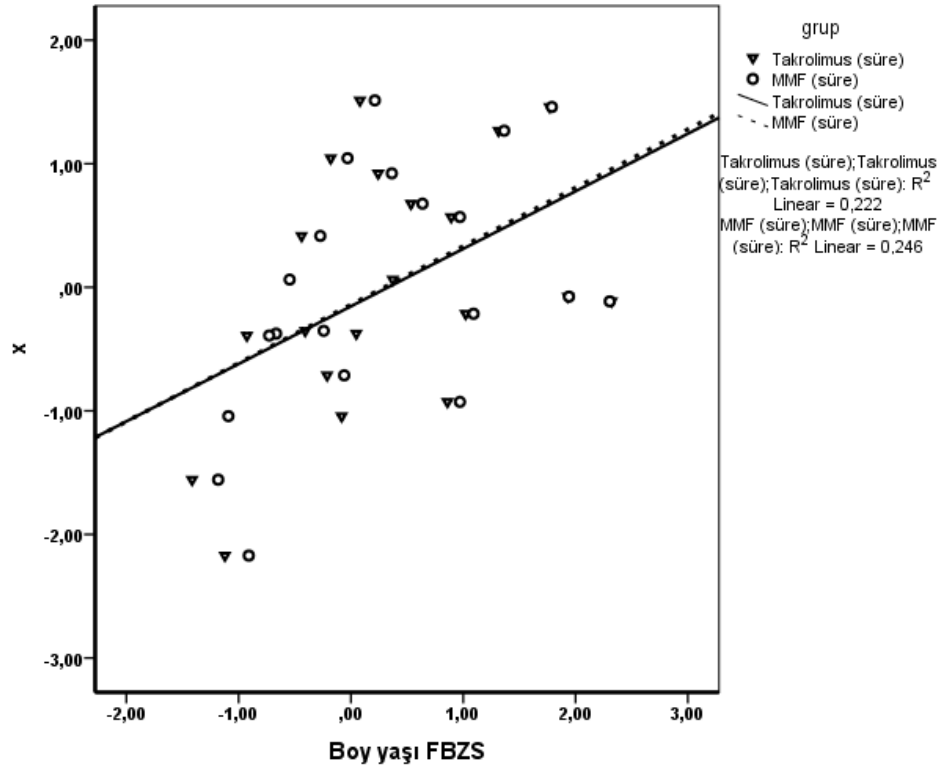
*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001



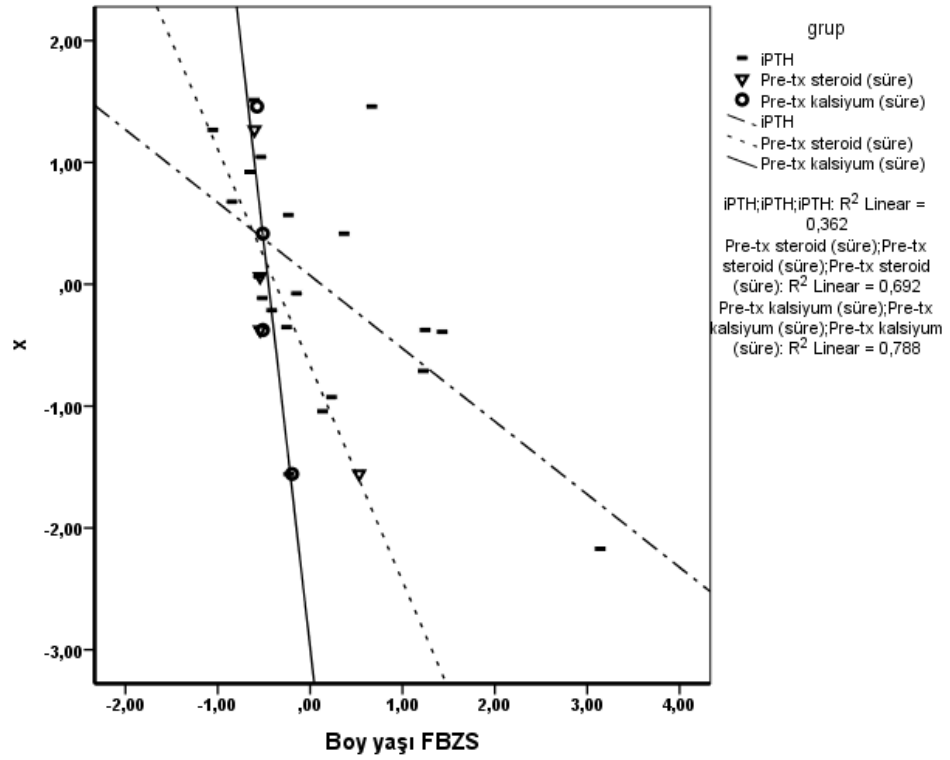
Şekil 6. Boy yaşı LVZS ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler



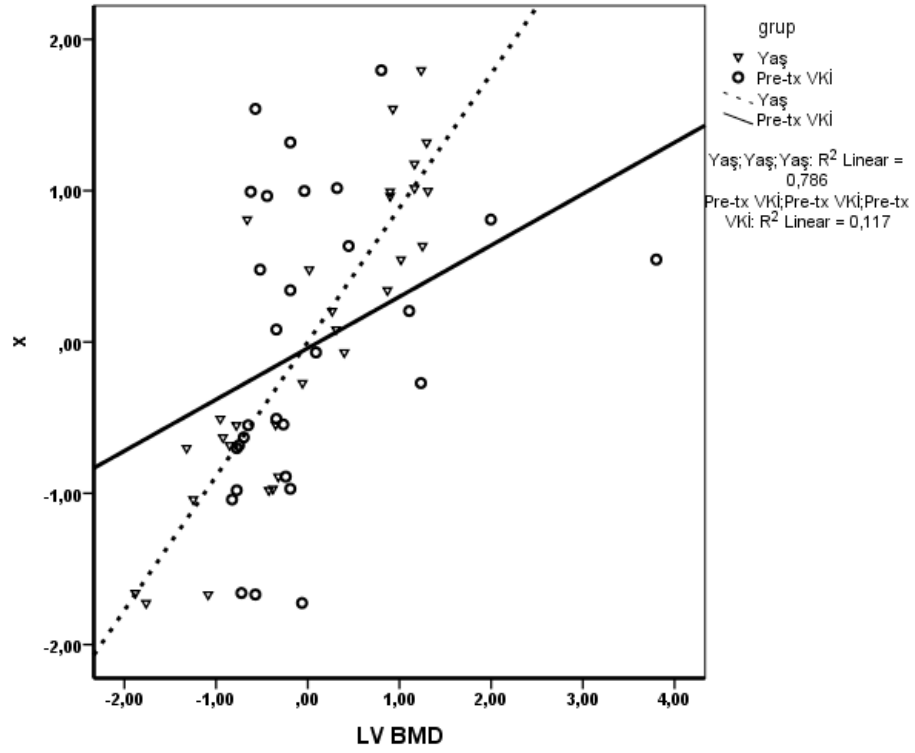
Şekil 7. Boy yaşı LVZS ile arasında negatif korelasyon saptanan parametreler



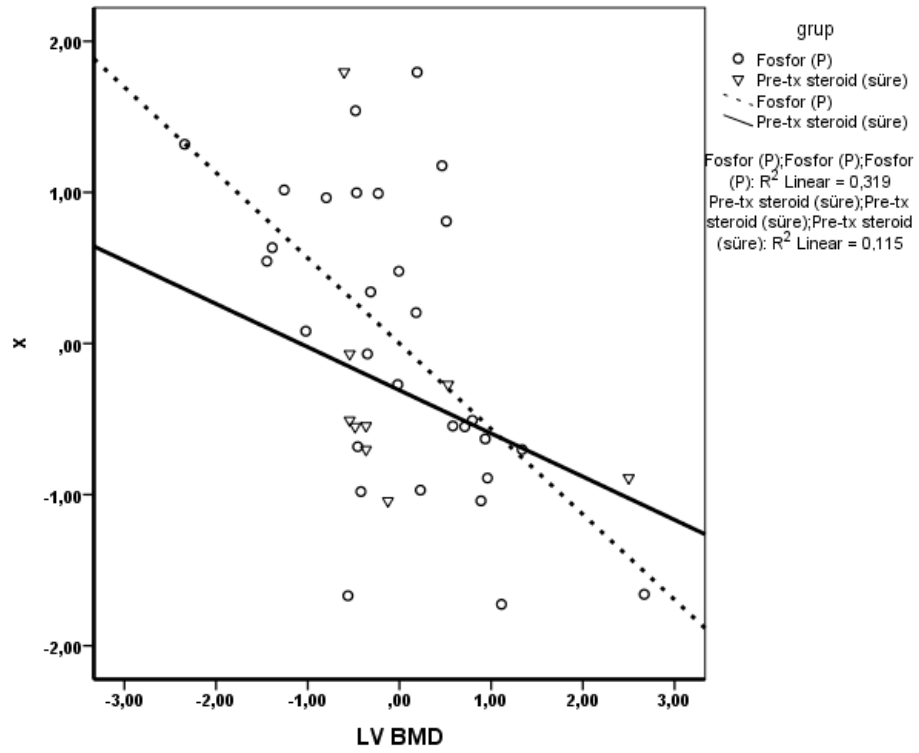
Şekil 8. Boy yaşı FBZS ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler



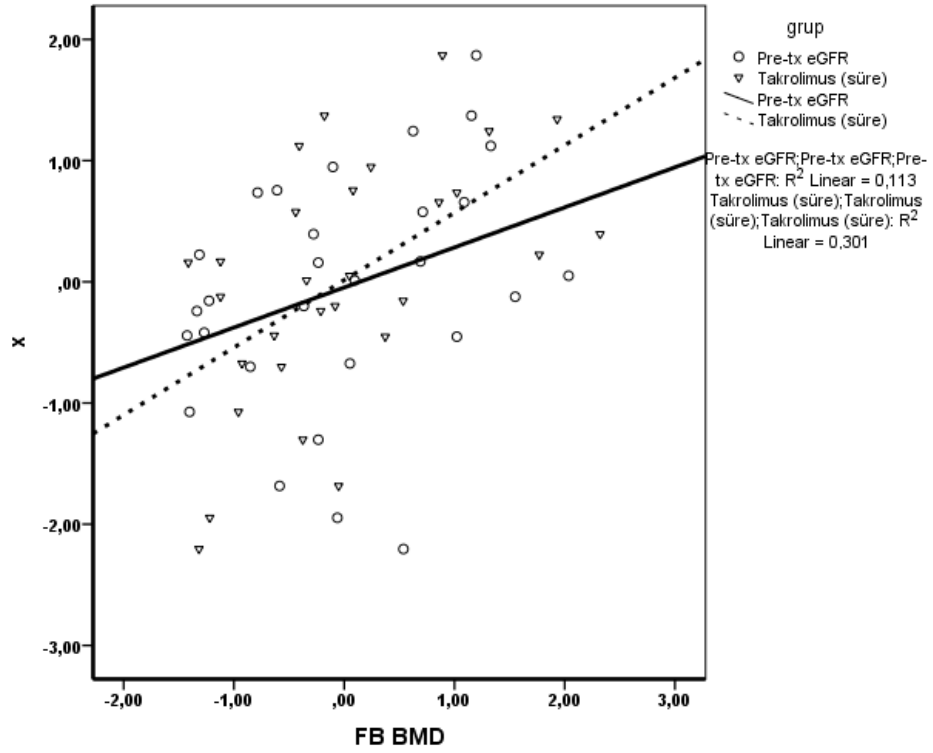
Şekil 9. Boy yaşı FBZS ile arasında negatif korelasyon saptanan parametreler



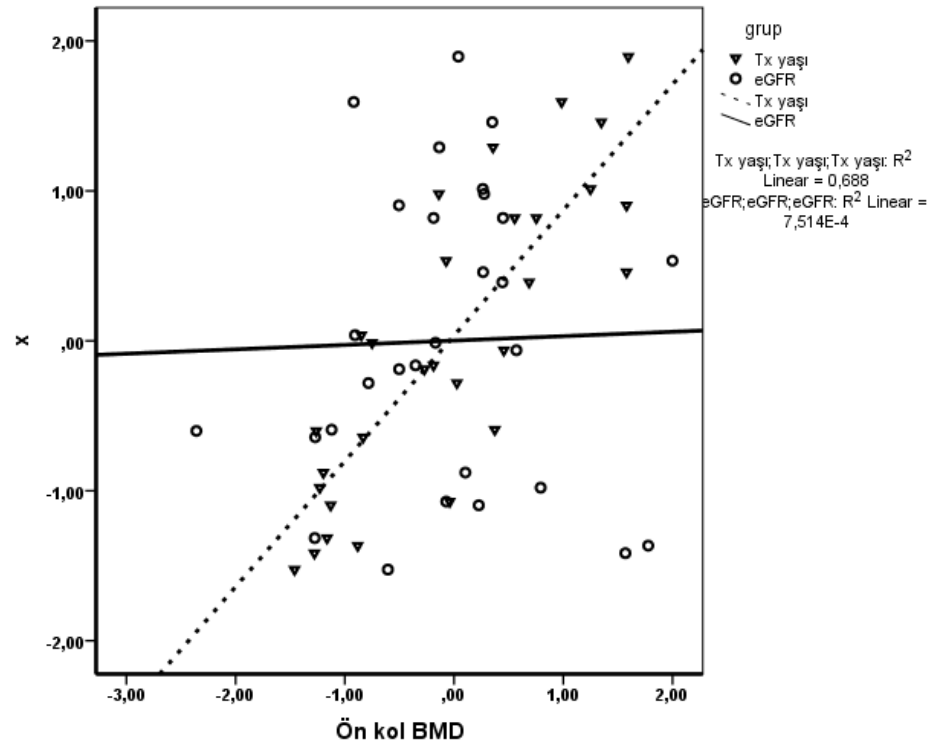
Şekil 10. LV BMD ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler



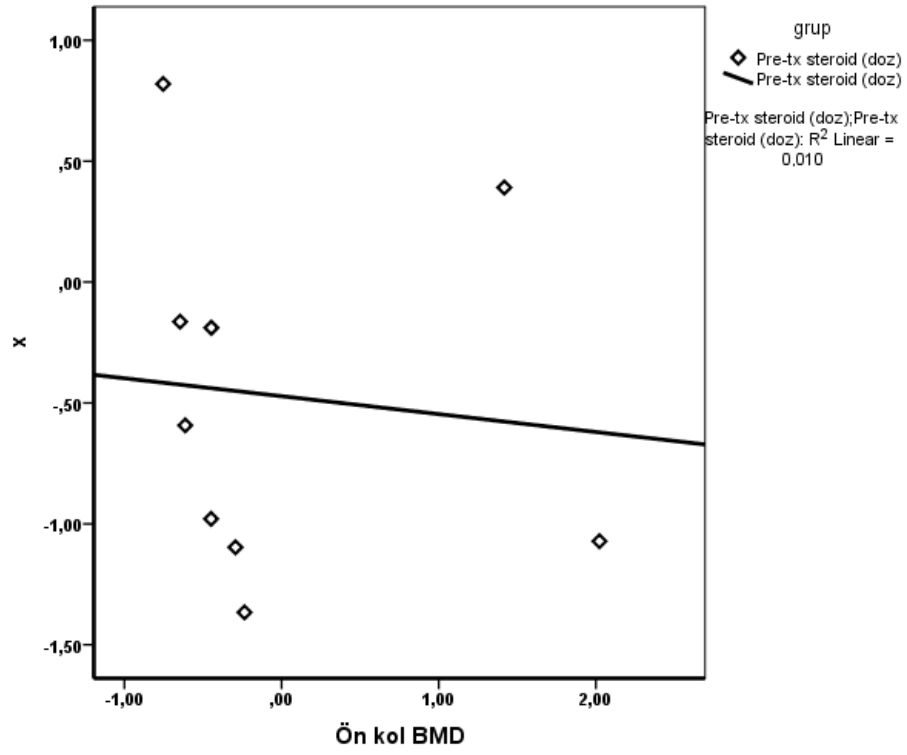
Şekil 11. LV BMD ile arasında negatif korelasyon saptanan parametreler



Şekil 12. FB BMD ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler



Şekil 13. Ön kol BMD ile arasında pozitif korelasyon saptanan parametreler



Şekil 14. Ön kol BMD ile arasında negatif korelasyon saptanan parametreler

5. TARTIŞMA

Günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelen KBH, hem kendisi hem de komplikasyonları ile çocukların geleceklerini etkileyen, tedavisi uzun, zor ve maliyetli bir hastalıktır. KBH'nın SDBY'ye ilerlemesinde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenip önlemlerin alınması SDBY tablosunun gelişmesini geciktirebilir. Literatürde de belirtildiği gibi hastalarda risk faktörlerinin, özellikle HT ve proteinürinin erken tanınması ve tedavisinin verilmesi, kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmaktadır (92). SDBY geliştiğinde ise hastaların tek şansı renal replasman tedavileridir. Transplantasyon bugün için en ideal RRT yöntemi olmasına rağmen uzun zaman alan zor bir tedavi yöntemi olması, beraberinde gelişebilecek komplikasyonları, mortalite ve morbidite riski nedeniyle yeni bir hastalık sürecidir. Obezite, anemi, hipokalsemi, hiperparatiroidi, proteinüri, hipoalbuminemi gibi morbiditeye etki eden faktörler göz önünde bulundurularak hastalar izlenmelidir. Buradan yola çıkarak kliniğimizde izlenen böbrek nakli yapılmış 30 çocuğun kemik sağlığının belirlenmesi ve bu durum üzerinde etkili faktörlerin incelenmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Çalışmaya alınan 30 hastanın %63'ü erkek olmasına rağmen cinsiyetler arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Literatürde de birçok çalışmada benzer şekilde erkek cinsiyet oranının fazla olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada da KBH ile izlenen 38 hastanın 22'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (93). Avrupa'dan yayınlanan 1237 hasta içeren çalışmadaki hastaların % 60'ının da erkek olduğu belirtilmiştir (46).

Hastalar transplantasyona verilme yaşı açısından incelendiğinde ortalama 98 ay bulunmuştur. Oysa literatüre bakıldığında bundan çok daha kısa süre (10,5 ay) olduğu görülmektedir (94). Çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında, transplantasyonun tanıdan sonraki ilk bir yıl içinde yapılmasının ideal olduğunu belirten çalışmalar vardır (4). Çalışmamızda hastaların çoğunluğunun primer hastalıklarının erken yaşta saptanma ihtimali yüksek olan olgular olmasına rağmen nakil yapılma yaşının beklenenden geç tespit edilmesi ülkemizde transplantasyonun istenilen oranda ve hızda yapılamadığını düşündürmektedir. Ayrıca hastaların tx yaşının cinsiyetler arasında farklı olup olmadığına bakıldığında da farklılığın bulunmaması literatürden bir çalışma ile uyumludur (95). Bu, özellikle erkek çocuklara öncelik veriliyor mu sorusuna yanıt aramak için araştırılmıştır.

Hastaların KBH etiyolojileri değerlendirildiğinde %20 ile konjenital nefrotik sendromun ilk sırada yer aldığı, etiyolojilerine göre gruplandırıldığında ise literatürle uyumlu olarak %46,7 ile CAKUT grubu hastalıkların SDBY'ye götüren en önemli etiyolojik neden olduğu belirlenmiştir (15). Bu grupta VUR, PUV, renal agenezi, displastik böbrek, nörojen mesane gibi hastalıklar yer almaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada en sık sebebin ürolojik problemler ve tubulointerstisiyel hastalıklar (reflü nefropatisi %18,5), ikinci ana sebebin kistik renal hastalıklar olduğu bildirilmiştir (14). Nörojen mesane %15,2 oranı ile ülkemizde önem arz eden başka bir KBH sebebidir (14). Vezikoüreteral reflünün KBH etiyolojisinde sık saptanmasında eşlik eden tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve buna bağlı böbrek hasarının rolü unutulmamalıdır. Ayrıca FMF'e sekonder amiloidoz nedeniyle KBH gelişmesi (%2,1), ülkemizde FMF'in hala SDBY nedenleri arasında sayılması açısından dikkat çekicidir (14). Erişkin yaş grubunda RRT'ye ihtiyaç duyulan böbrek hastalıkları arasında en sık diyabet, hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit görülmektedir (22).

Çalışmamızda hastaların %44,8'i pre-emptif nakile verilmiş olup literatürden bir çalışmaya göre yüksek bir orandır (94). Pre-tx dönemde hastaların %62,5'una PD, %25'ine HD, %12,5'una ise PD ve HD birlikte yapılmıştır. PD tedavi süresi ortalama 16,5 ay tespit edilmiştir. Hasta grubunda öncelikli tedavi seçeneğinin PD olması literatürden başka bir veri ile uyumludur (69). Tüm dünyada çocuklar ve adolesanlarda en sık tercih edilen diyaliz yöntemi PD'dir. Bu durumun ülkemiz için de geçerli olduğu

ayrıca PD süresinin ortanca 20,5 ay olarak belirlendiği başka çalışmada bildirilmiştir (4). KBH'lı çocukların vericisi olmadığında transplantasyona erken verilememekte, diyaliz süreleri uzun olmaktadır. Hastaların SDBY dönemi ve diyaliz süresinin uzunluğu birçok problemin gelişmesine zemin hazırlamaktadır.

Böbrek vericilerinin %70'inin canlı, %30'unun kadavra olduğu belirlendi. Çoğu vericinin anne olması dikkat çekiciydi. Türkiye'de 14 merkezden bildirilen verilere göre 2016 yılı içerisinde böbrek nakli yapılan çocuk hasta sayısı 110 olarak bildirilmiştir. Bunların %60'ı canlı vericilerdir ve çoğunluğunu akrabalar oluşturmaktadır (25). Çalışmamızdaki kadavradan transplantasyon oranı ülkemizdeki genel yaklaşım ile uyumlu bulunmuştur. Toplumumuzdaki bilgi eksikliği, nakil konusundaki yanlış inanışlar ve çeşitli sosyokültürel farklılıklar nedeniyle kadavradan transplantasyon yapılması günümüzde istenen düzeye ulaşamamıştır. Üstelik her geçen gün nakil bekleyen hasta sayısı artmaktadır. Yılmaz (26), Türkiye'deki çalışmasında, bir askeri birlikte organ tx hakkında bilgilendirme yaptıktan sonra gönüllü verici olma oranının %45,4'ten %84,8'e yükseldiğini bildirmiştir. Avrupa ülkelerini kapsayan geniş katılımlı çalışmada ise kadavra donör oranı %56 ile ilk sıradadır (46).

Hipertansiyon ileri evre KBH'da sık karşılaşılan problemdir. Hastaların %59'unun HT tanısı olup medikal tedavi aldığı tespit edildi. Geniş katılım sağlanan bir çalışmada bu oran %46,9 olarak belirtilmiştir (92). Mevcut verilerle hipertansiyonun sebep ya da sonuç olup olmadığını belirlemek mümkün değildir. Agresif kan basıncı kontrolü, böbrek hastalığının ilerlemesinin önlenmesi veya yavaşlatılması için çok önemlidir. Hastaların hipertansiyon açısından yakın izlenmesi, risk faktörlerine yönelik önlemler alınması, gerektiğinde etkili tedavinin başlanması gerekmektedir.

KBH sürecindeki hastaların boy ve VA değerleri hem bu çalışmada hem de literatürdeki çalışmalarda normalin altında bulunmuştur. Sebebi multifaktöriyel olup renal fonksiyon bozukluğu ve ilişkili diğer birçok sistemle ilgili disfonksiyonlar (hematolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler v.b.), metabolik asidoz, beslenme yetersizliği, sekonder hiperparatiroidizm, seks hormonları ve BH/IGF-1 aksında bozukluklar olabilmektedir. Çalışmamızda pre-tx dönemde hastaların yaklaşık %60'ında boy değerinin 3 persentilin altında olduğu görüldü. Standardize edilmiş boy değerlerine baktığımızda nakil öncesi hastaların %55'inde, nakil sonrası ise %27'sinde boy kısalığı

(boy $SDS \leq -2$) mevcuttu. Türk çocuklarını kapsayan büyüme grafikleri kullanılarak değerlendirildiğinde KBH sürecindeki olguların çoğunda büyüme geriliği tespit edildi (87). Hastaların post-tx dönemindeki boy SDS değerlerinde pre-tx döneme göre daha iyi sonuçların elde edilmesi, böbrek naklinin büyüme üzerindeki pozitif etkisi olarak değerlendirilmiştir. Ninik ve ark.'nın (79) 82 çocuk hasta (steroid tedavisi alan) ile yaptığı çalışmalarında hastaların büyümesini değerlendirebilmek amacıyla tx anı ve tx sonrasında belirli aralıklarla hastalarının boy SDS değerlerini kayıt etmişler. Hastaların %66,2'sinin nakil sonrası, zaman ilerledikçe, boy SDS değerlerinde pozitif yönde artış olduğunu, %74'ünün büyüme hızını yakaladığını saptamışlardır. Çalışmamızda nakilden itibaren yaklaşık 3,7 yıl geçmiş olmasına rağmen, hastaların boy SDS ve VA SDS değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu tespit edildi. Renal transplantasyon sonrasında birçok sorun çözülmekle birlikte, başarılı bir nakil yapılsa dahi büyümenin istenen düzeylerde olamadığı bilinmektedir (80). Bu durumun sebepleri belirtilmiş olup özellikle graft fonksiyonlarının kötü seyretmesi ile birlikte mineral ve kemik metabolizma bozukluklarının gelişmesi belirleyici faktörlerdendir. Literatürde böbrek nakli yapılmış 46 çocuğu kapsayan bir çalışma, eGFR değerindeki 10 ml/dk/1,73 m² değişikliğin boy uzamasında 0,015 SD fark yarattığını bildirmiştir (69). Nakil sonrası graft fonksiyonlarının iyi olması hastanın büyümesinde ve final boya ulaşmasında pozitif yönde etkilidir.

KBH'lı çocuklarda üremik toksinlerin yol açtığı iştahsızlık, enerji-protein alımının yetersizliği ve hastalık komplikasyonları sebebiyle malnütrisyon görülebilir. Çalışmamızda hastaların yarısında nakil öncesinde VA'nın 3 persentilden düşük olduğu tespit edildi. Olguların VA SDS ve VKİ ölçümleri pre-tx döneme göre post-tx dönemde daha iyi değerlerde olmasına rağmen çalışma anında kontrol grubuna göre düşüktür. Transplantasyonun beslenme ve kilo alımı üzerine olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir. Yine de çalışma döneminde hastaların vücut ağırlıklarının sağlıklı çocuklara göre düşük olması dikkate değerdi. Vester ve ark.'nın (67) yaptığı bir çalışmada nakil sonrası üçüncü ayda VKİ değerlerinde hızlı bir yükseliş olduğu, daha sonraki dönemlerde VKİ değerlerinin stabil kaldığı ve nakil öncesi değerlere inmediği gösterilmiştir. Steroidin nakil sonrası erken dönemde kilo artışında önemli rol oynadığı, ancak rejeksiyon tedavisinde kullanılan bolus steroid tedavisinin kilo artışı üzerinde etkili olmadığı belirtilmiştir (67). Çalışmamızda olgu sayısı az olduğu için PMP'nin bu

etkisi değerlendirilememiştir. Yapılan başka bir yayında Amerika'daki renal transplantasyon sonrası adölesan yaş grubu çocuklarda kilo artışında kız cinsiyet, nispeten genç yaş, siyah ırk, ev halkının düşük gelirli olması ve steroid dozunun risk faktörleri arasında olduğu bildirilmiştir (77). Ayrıca obezitenin ($VKI > 30 \text{ kg/m}^2$) nakil sonrası süreçte kardiyovasküler hastalıklar açısından da risk faktörü olduğu belirtilmektedir (77). Çalışma anında hastaların %10'unun ($n=3$) obezite ile uyumlu bulguları olup bunlardan ikisi antihipertansif tedavi kullanmaktadır. VA SDS YD, kız cinsiyete göre erkek hastalarda daha yüksek saptanmıştır.

Hastaların yaş aralığı geniş olup puberte durumlarının değerlendirmesinde Tanner evrelendirmesi kullanılmıştır (87). Hastalar arasında puberte başlama yaşından büyük 21 çocuktan üçü prepubertal olarak değerlendirildi. Kronik hastalık sürecinin sonucu olarak hastalarda puberte başlama yaşı gecikebilmektedir. Gecikmiş puberte sebepleri arasında böbrek hastalıkları önemli yer tutmaktadır. Günümüzde endokrin bozuculara bağlı erken puberte sorunu konuşulurken tx yapılmasına karşın hastaların hala %14,3'ünde gecikme saptanmıştır. Türk toplumu için yapılan çalışmalarda ergenlik açısından anlamlı bulguların erkeklerde dokuz yaş, kızlarda ise sekiz yaşından sonra başlaması normal kabul edilmektedir. Ayrıca puberte başlama yaşı kız çocuklarda ortalama $10,1 \pm 1,0$ yıl, erkeklerde ortalama $11,6 \pm 1,2$ yıl olarak tespit edilmiştir (87).

Böbrek nakilli hastaların mineral ve kemik metabolizma bozukluklarına yönelik takibinde, yılda bir, kemik yaşı değerlendirmesi yapılmaktadır. Çocuklarda klinik ve laboratuvar olarak kemik hastalığını düşündüren bulgular varsa daha sık yapılabilir (55). Hasta grubundaki olguların kemik yaşını değerlendirmek amacıyla sol el bilek grafisi çekildi. Hastaların %40'ında, erkek hastaların yaklaşık yarısında kemik yaşının takvim yaşına göre geri olduğu saptandı. Epifiz kapanmasının kız çocuklarda daha erken yaşta gerçekleştiği ve kemik maturasyonunun erkeklerde daha geç tamamlandığını belirten çalışmalar mevcuttur (96). Ağır ikincil hiperparatiroidizm varlığında direkt grafilere subperiosteal rezorpsiyonun görülmesi tipiktir. Çalışma döneminde hastaların serum iPTH seviyeleri normal veya düşük olup direkt grafilere osteopeni lehine görünüm dışında spesifik patolojik bulgu saptanmadı. Osteopeni ise kız hastalara göre erkek hastalarda belirgindi. Bu sonuç hastaların primer hastalıklarına bağlı olabilir. Çalışmamızda hastaların yaş dağılımı değişkendir. On sekiz yaşından büyük kişilerde

kemik yaşı değerlendirmesinde el bilek grafisi ile birlikte pelvis grafisi çekilerek iliak kemiklerdeki epifizlerin de değerlendirilmesi gerekmekte olup çalışmamız yeterli değildir, ancak hasta grubunun çoğu için yönlendirici olmuştur. Kronolojik yaş ve kemik yaşının birlikte değerlendirilmesi büyüme potansiyelinin iyi bir göstergesidir (15).

Serum kreatinin, graft hasarını belirlemede spesifik değildir. Graft enfeksiyonu, akut rejeksiyon, ilaçlara veya prerenal kan akımındaki azalmaya bağlı hemodinamik değişiklikler gibi durumlarda serum Cr seviyesindeki artış belirleyicidir (97). Çalışmamızda hastaların serum Cr değerleri pre-tx döneme göre belirgin azalmıştır, ancak yine de sağlıklı olgulara göre yüksek tespit edilmiştir. Bu durum böbrek nakli olmuş hastaların üçte birinde görülen graft fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı Cr artışı ile ilişkilendirilebilir. Böbrek nakli sonrası hastaların BFT'sinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Serum eGFR düzeyi ortanca 95,2 ml/dk/1,73 m² tespit edilmiş olup literatürden bir çalışmaya göre daha yüksek bir değerdir (46). Graft fonksiyonlarındaki gerileme serum iPTH seviyesinde artışa yol açarak kemik gelişimini ve büyümeyi olumsuz etkilemektedir.

KBH'da mineral ve kemik metabolizma hastalıkları 2017 yılından itibaren CKD-MBD olarak tanımlanmakta olup serum Ca, P, Mg, iPTH, vitamin D metabolizmasındaki bozuklukları içermektedir (53). Çocuklarda kemik mineral dengesini korumak erişkinlere göre daha karmaşıktır. Böbrek transplantasyonu komplikasyonların azaltılması açısından en etkin tedavi yöntemidir (47). Çalışma gruplarından hastaların serum Ca değerleri, pre-tx ve post-tx dönemde birbirine yakın düzeylerde ölçülmüş olup hiperkalsemi tablosuna rastlanmamıştır. Serum fosfor ve magnezyum değerlerine bakılacak olursa her ikisinin de ortalaması nakil öncesi değerlerine göre düşüktür. Bu sonuç, 13 hasta üzerinde yapılan çalışma ile uyumlu bulunmuştur (47). Hastalarda nakil öncesi fosfor seviyesinin ortalaması normalin hafıf üstünde iken nakilden sonra normal aralıktadır. Fosfor seviyesinin KBH sürecinde yüksek olması beklenen durum olmakla birlikte hastaların çoğu antifosfat tedavisi kullanmıştır. Ayrıca normalin hafıf üstünde tespit edilmesi hiperfosfateminin kontrolünün iyi yapıldığını da göstermektedir. Serum fosfor seviyesi çalışma gruplarında aynı düzeyde tespit edilmiş olup renal transplantasyonun olumlu etkisi olarak değerlendirilebilir. Fosfor ykseklıği graft kaybı

açısından risk faktörü kabul edilir ve istenmeyen bir bulgudur. Ayrıca çalışma döneminde kontrol grubuna göre hastalarda serum Mg düşüklüğünün saptanması, kalsinörün inhibitörü grubu ilaçların magnezüriye sebep olması ile ilişkilendirilmektedir. Hasta grubunun pre-tx dönemde görülen serum albumin düşüklüğü nefrotik sendromlu hasta sayısının fazla olmasına bağlı olabilir. Çocuklarda hipoalbuminemi, renal fonksiyonlardaki bozukluğun progresyonunda hipokalsemi, hiperparatiroidi, anemi, HT, kullanılan ilaçlar ile birlikte görev almaktadır (92).

Renal osteodistrofi (ROD) mineral metabolizma bozuklukları ve anormal kemik döngüsü ile karakterize hastalıkların genel adıdır. PTH'nın uygun terapötik hedef düzeyleri, KBH'da görülen hiperparatiroidizm ve kemik hastalıkları kontrolünde rehberdir. Kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde serum iPTH ile birlikte başka belirteçlerin de kullanılması çalışmalarda önerilmektedir (48). KBH'da serum bALP ve iPTH her ikisinin birlikte artması, yüksek kemik döngüsünün güçlü göstergesidir (37,45). Düşük kemik döngüsünün değerlendirilmesinde ise bALP'nin iPTH'dan daha iyi belirteç olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada 69 hastanın serum Ca, P, ALP, 25 (OH) vitamin D₃, iPTH, bALP seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, hasta grubunda serum P, iPTH, ALP, bALP değerleri kontrol olgulara göre belirgin yüksek olup bu parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ayrıca kemik döngüsü düşük, normal ve yüksek olmak üzere üç grup oluşturularak serum parametreleri bu üç grup arasında karşılaştırıldığında bALP ($p<0,01$)'nin iPTH ($p<0,05$)'dan daha iyi gösterge olduğu belirtilmiştir (37). Çalışmamızda serum iPTH düzeyinin sağlıklı çocuklara göre hasta grubundaki olgularda daha yüksek olduğu, ancak yine de normal aralıklarda seyrettiği tespit edildi. Bu durum transplantasyon sonrası gelişebilecek paratiroid bezinin hiperplazisi, otonomi kazanması veya en önemlisi pre-tx dönemde hiperparatiroidi tablosunun belirgin olmasıyla açıklanabilir. Çalışma grupları arasında serum ALP ve bALP düzeyleri açısından fark gösterilemedi. Bu durum hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir. Serum bALP'nin önemli bir belirteç olarak kullanılmaya başlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürde de iPTH, PTH ve bALP'nin tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılmasının düşük, normal veya yüksek kemik döngülü hastalıkların tanısında yeterli olmadığına yönelik görüşler vardır (45). Başka bir çalışmada ise bulgularımıza benzer şekilde böbrek nakli yapılmış

hastaların nakil öncesi ve sonrası takiplerinde bALP'nin belirleyici bir faktör olmadığı bildirilmiştir (51).

Toplumumuzda D vitamini eksikliği yaygındır. Çalışmamızda hastaların %40'ında, sağlıklı çocukların %20'sinde 25 (OH) vitamin D₃ eksikliği tespit edilmiştir. Bu oranı farklı bildiren çeşitli çalışmalar mevcut olup bunun sebebi eksiklik tanımlamasında 25 (OH) vitamin D₃ seviyesinin sınırı hususunda fikir birliğine varılamaması olabilir. Singhellakis ve ark.'nın (98), D vitamini seviyesini 22 ng/ml sınır kabul ederek yaptığı bir çalışmada, ılıman bölgelerde yaşayan sağlıklı, böbrek fonksiyonları normal, 18 yaş üstü kişilerde D vitamini eksikliği %58 oranında tespit edilmiştir. Erişkinleri içeren başka bir yayında da D vitamini yetmezliği/eksikliği %45 oranında belirtilmiştir. Bu çalışmada hastaların %76,2'sinde hiperparatiroidi, %33,6'sında da hiperparatiroidi ile vitamin D eksikliği birlikte tespit edilmiştir. Vitamin D eksikliği ile hiperparatiroidizm birlikteliğine dikkat çeken bir çalışmadır (65). Hasta grubunda 25 (OH) vitamin D₃ düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olmasında, D vitamini eksikliği konusunun güncel olmasının ve ailelerin bilgi düzeyleri artarak hastalara D vitamini tedavisi kullanmasının etkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca böbrek nakli sonrasında düzelen graft fonksiyonları sonucunda serum 25 (OH) vitamin D₃ ile birlikte 1,25 (OH)₂ vitamin D seviyesinin yükseldiği bilinen bir gerçektir (7). Yapılan bir çalışmada renal transplantasyondan önce ve sonra takip edilen çocuk hastaların serum D vitamini düzeyinin nakilden sonra ilk yıllarda değişmeyip üçüncü yılda yükseldiği ve serum 1,25 (OH)₂ vitamin D seviyesinin de ilk yıldan itibaren arttığı bildirilmiştir (47).

Solid organ transplantasyonu yapılan çocuklar kemik fraktürü açısından yüksek risklidir. Bu hastaların glomeruler filtrasyon hızı normal olsa dahi risk mevcuttur. Nakil sonrası mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının gelişmesinde özellikle steroid ve CNI grubu ilaçlar suçlanmaktadır (59). Yapılan bir çalışmada böbrek nakilli çocukların %8'inde vertebra kırığı saptanmıştır (63). Çalışmamızda hastaların hiç birinde kemik fraktürü tespit edilmedi. Kemik morfolojisi, mineralizasyon dengesi ve lezyonların tanımlanmasında altın standart yöntemin kemik biyopsisi olduğu bilinmekle birlikte invaziv olması nedeni ile nadir kullanılmaktadır. DEXA sonuçlarının kemik biyopsi bulguları ile korele olmadığına yönelik çalışmalar (99) bulunsa bile günümüzde renal tx sonrası kemik sağlığının takibi için hastalara DEXA çekilmesi tavsiye edilmektedir.

Quantitative ultrasound (QUS) böbrek nakli hastaları için yeni bir yöntem olup Meksika’da yapılan bir çalışmada hastaların tüm vücut (total body less head-TBLH) DEXA Z skorları ile radyal bölgenin QUS Z skorları arasında, ayrıca LVZS ile radyal QUS Z skorları arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (59). QUS kortikal kemiği değerlendiren, radyasyon riski olmayan bir tanı yöntemidir. Sadece kemik mineral dansitesi değil kemiğin kalitesi ve dayanıklılığı hakkında da bilgi vermektedir (100). Ülkemizde henüz kullanılmamaktadır.

Renal transplantasyon öncesi ve sonrası dönemde immünsupresif ajanların yanında destek amaçlı birçok tedavi kullanılmaktadır. Hastaların %54’ü nakil öncesi, %41’i nakil sonrası D vitamini desteği almaktadır. Bu oran literatürden bir veri ile benzer sonuçlanmıştır (63). Ayrıca hastaların oral kalsiyum kullanma oranı her iki dönemde de %35 civarı olmakla birlikte aynı veri ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (63). Hipokalsemi ve D vitamini eksikliğinin renal osteodistrofi patogenezinde rol aldığı göz önünde bulundurulursa hastaların yoğun şekilde bu ilaçları kullanmaları beklenen bir durumdur. Ayrıca mineral ve kemik metabolizma hastalıklarının medikal tedavisinden çok gelişme ihtimaline yönelik önlemlerin alınmasının (steroidlerin erken azaltılması, asidoz, anemi ve hiperparatiroidinin yakın takibi gibi) daha önemli olduğu görüşünü de desteklemektedir. Hastaların kullandığı diğer destek tedavilerin (antifosfat ve kalsitriol) kemik parametreleri üzerinde etkisi gösterilememiştir.

Organ nakli, çocuklarda sekonder osteoporoza neden olabilmektedir (99). Osteoporoz tanısında serum Ca, P, ALP, iPTH, bALP gibi tetkikler kullanılmakta olup hiçbirisi tek başına belirleyici değildir. DEXA ile BMD ölçümü, bazı kısıtlılıkları olsa da altın standart yöntem kabul edilmektedir. KBH, SDBY’li ve renal tx yapılmış çocuklarda kemik sağlığının değerlendirilmesi ve takibinde DEXA, lumbal vertebra ve sol femur boynu bölgelerine rutin uygulanmaktadır. Sol ön kol bölgesi ise güncel bir görüş olup ülkemizde henüz o bölgeye uygulanmamaktadır. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada hastaların %49’unda osteopeni (LVZS -1/-2,5), %21’inde osteoporoz (-2,5’tan düşük) tespit edilmiştir (62). Çalışmamızda hastaların boy yaşı LVZS değerleri bu makaledeki kriterlere göre gruplandırıldığında osteopeni yüzdesi %21, osteoporoz yüzdesi %4 belirlenmiş olup hastaların nakil öncesi oranlarına göre daha iyidir. Çocuk ve adölesanlarda remodeling süreci hızlı olduğundan hasarlı bölgenin tamiri, sağlıklı

kemiğin üretilmesi, mineralizasyonu erişkinlere göre çok daha başarılı gerçekleştirilebilmektedir. Sonuçta kemik mineral dansitesi, kemik kütlesi en üst seviyeye ulaşınca kadar artmaktadır. Zirve kemik miktarını ve BMD değerlerini çocuğun takvim yaşı, boyu, vücut ağırlığı, puberte durumu, beslenmesi, fiziksel aktivitesi olumlu yönde etkilemektedir. BMD ölçümünde kullanılan DEXA, radyasyon riski düşük olup hızlı sonuç veren, hassas bir yöntemdir (91).

Bu çalışmada renal tx yapılmış çocukların kemik sağlığını değerlendirebilmek amacı ile hastaların post-tx dönemde ve çalışma anında çekilen DEXA parametre değerleri karşılaştırılmış ve bütün parametrelerin post-tx dönemde daha iyi değerlerde olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir. Bu yüz güldürücü sonuç olguların kemik mineralizasyonu ve yoğunluğunun nakil sonrasında, zaman da ilerledikçe daha iyi olduğunu göstermektedir. DEXA çekim tarihleri arasında ortalama 30 ay kadar süre olması, pre-tx dönemde pre-emptif hasta sayısının fazla olması, her iki dönemde hastaların yakın takibi ve destek tedaviler ile mineralizasyon bozukluklarının gelişmesinin önlenmeye çalışılması, post-tx dönemde hiperparatiroidi tablosunun az görülmesi gibi faktörlere bağlı olabileceğini düşündürdü. Renal transplantasyonun büyüme üzerindeki olumlu etkisi de bu durumun bir başka tarafıdır. Ayrıca DEXA BMD değerleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında YD LVZS hariç bütün parametrelerde istatistiksel olarak farklılık olmaması çeşitli ülkelerden çocukları kapsayan bir çalışma sonucu ile uyumlu bulunmuştur (101). Bu çalışmada kronik hastalıklarda BMD Z skorlarının boy yaşı veya kemik yaşı parametreleri ile standardize edilmesi gerektiğinin önemi belirtilmektedir (101). YD LVZS parametresinin erkeklere göre kız çocuklarda daha yüksek olması, YD Boy SDS değerinin de kız çocuklarında anlamlı yüksek tespit edilmesi ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça anlamlıdır. Kemik sağlığı ve büyüme üzerindeki gonad hormonlarının pozitif etkisi bilinmekte olup toplumumuzda kız çocuklar pubertal döneme erkeklerden daha önce girmekte, sonuçta hormonal etkinin belirginleşmesiyle büyüme ve gelişmenin daha erken olabileceği görüşü desteklenmektedir.

RRT SDBY'li hastaları hayata bağlamaktadır. Transplantasyona kadar olan sürede diyaliz ihtiyacının olması, böbrek fonksiyon bozukluğu, serum mineral dengesizlikleri, asidoz varlığı, üremi ile ilişkili iştahsızlık ve beslenememe gibi durumlar ile ilişkilidir.

Bu faktörler aynı zamanda kemik sağlığı açısından risk faktörleridir. Diyaliz tedavisinin kendisinin de büyüme hızı üzerine negatif etkisi vardır. Literatüre göre diyaliz tedavisi alan çocuklara göre pre-emptif nakile verilen çocukların nakil sonrası dönemde boy SDS değerleri daha iyi bulunmuştur (95). Çalışmamızda diyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar arasında DEXA parametreleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında farklılık saptanmadı. HD tedavisi alan hasta sayısı az olup ortalama süresi kısadır. PD süresi ise ort. 16,5 aydır. Hastaların bu süreçte verilen diğer destek tedavilerinden fayda gördükleri anlaşılmaktadır.

Nakil öncesi dönemdeki serum PTH düzeylerinin yüksek seyretmesi nakil sonrası kemik sağlığını etkileyebilmekte ve DEXA BMD parametrelerinin düşük bulunmasına sebep olabilmektedir. Literatürde bir çalışmada nakil sürecinde hiperparatiroidizmi olguların nakil sonrası BMD değerlerinde azalma olduğu ve en düşük BMD değerlerinin nakil sonrası altıncı ayda tespit edildiği bildirilmiştir (51). Çalışmamızda hastaların pre-tx dönemdeki serum iPTH düzeyleri düşük, normal ve yüksek olan gruplar arasında DEXA parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi. Çocuklarda kemik döngüsü hızlı olup kemiğin üzerinde etkili negatif faktörler ortadan kalktığında veya azaldığında kemik hızla yenilenir. Hastaların son çekilen DEXA parametrelerinin daha iyi sonuçlar vermesi bu durumun göstergesi niteliğindedir. Literatürden bir çalışmada böbrek nakli yapılan erişkin hastalarda serum PTH seviyelerinin izlenmesinin, son derece yüksek seviyeler hariç, kemik döngüsünün değerlendirilmesinde sınırlı bir değere sahip olabileceği bildirilmiştir (64). Çalışmamızda hastaların son iPTH düzeyleri normal aralıkta olup sadece bir kişide hiperparatiroidi saptanmıştır. Pre-tx hiperparatiroidi tablosunun post-tx kemik sağlığı üzerine etkisi zamanla azalmıştır.

D vitamini eksikliği sağlıklı çocuklarda da görülmekle birlikte hastaların %40'ında saptanmıştır. Renal tx sonrası serum 25 (OH) vitamin D₃ düzeyinin artması beklenir. Aksi durumda iskelet mineralizasyonu ve büyüme olumsuz etkilenmektedir (7). Literatürden bir çalışma bu düşünceyi destekler niteliktedir (52). Çalışmamızda ise hastaların serum D vitamini düzeyi ile DEXA parametreleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu durum çoğu hastanın pre-tx ve post-tx dönemlerde aldıkları D vitamini tedavisinin kemik gelişimi üzerindeki pozitif etkisi ile ilişkilendirilebilir.

Vitamin D basit bir hormon olmayıp kemik sağlığı, kardiyovasküler hastalıklar, immün cevap, otoimmün olaylar, glisemik kontrol ve bazı kanserlerden korunma gibi durumlarda önemli görevleri vardır. Kronik hastalık sürecine veya geçirilen cerrahiye bağlı uzun süre evden çıkamama durumlarında alternatif çözümler sayesinde güneş ışığından faydalanılmalı ve diyet ile yeterli alıma dikkat edilmelidir.

Böbrek nakilli hastaların yaşam süresi ve kalitesi diyaliz tedavisi alan hastalara göre çok iyidir, ancak post-tx dönemde komplikasyonlar da görülebilmektedir. Graft disfonksiyonu; immünolojik hasarlanma, iskemi-reperfüzyon işleyişinde bozulmalar, ilaç toksisitesi, ameliyat komplikasyonları gibi mekanizmalar ile oluşmaktadır. Etiyolojisinde immunsupresif ajanların büyük rol oynadığı akut rejeksiyon, hala post-tx ilk bir yıl içerisinde, %10 oranında görülebilmektedir. Tedavide intravenöz (iv) steroidler ve/veya anti-timosit globülin kullanılmaktadır (102). Çalışmamızda post-tx dönemde hastaların 1/3'ü böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ve/veya graft rejeksiyonu nedeniyle PMP tedavisi almış olup çoğu hastanın sadece bir kez PMP tedavisine ihtiyacı olmuştur. PMP tedavisi alan ve almayan hastalar arasında DEXA parametreleri ve böbrek fonksiyon testleri karşılaştırıldığında serum Cr değeri PMP alan hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca eGFR, LVZS ve FBZS değerlerinin PMP alan hastalarda belirgin azalmış olması, steroid tedavisinin graft fonksiyonu ve kemik sağlığı üzerindeki negatif etkisini desteklemektedir. DEXA parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık oluşmaması da PMP alan hastaların çoğunun sadece bir kez almış olması ve yüksek steroid dozlarına maruz kalmaması ile ilgili olabilir.

Transplantasyon sonrası kemik hastalığı erişkin hastalarda sık olup yüksek olasılıkla steroidler ile ilişkilidir. Çocuklarda bu konu hakkında çeşitli görüşler olmakla birlikte kemik hastalıklarının ve kırıkların gelişmesinde steroidlerin önemli rol oynadıkları bilinmektedir (94). Çalışmamızda hastaların kullandıkları kümülatif steroid dozu 10 g/m² den düşük ve yüksek olarak iki grup oluşturulup aralarında DEXA parametreleri karşılaştırıldığında, kümülatif steroid dozu yüksek olan grupta tüm parametrelerin daha düşük değerlerde olduğu görüldü. Ayrıca LV BMD değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık olduğu saptanmıştır. el-Husseini ve ark.'nın (103) yaptığı bir çalışmada nakil yapılmış 83 pediatrik hastanın LV BMD ve Z skorları incelenmiş ve

kümülatif steroid dozu 10 g/m²'den düşük ve yüksek olanlar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Nakil sonrası BMD düşüklüğü açısından risk faktörlerini siklosporin içeren tedaviler, kümülatif steroid dozu, graft fonksiyonları ve üriner deoxypyridinoline düzeyinde artış olarak belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kemik sağlığını olumsuz etkileyebilecek risk faktörlerini belirleyebilmek için DEXA BMD ve Z skorları ile diğer parametreler arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Boy yaşı LVZS (genel ve normal gruplarda) ve FBZS (düşük) ile takvim yaşı arasında pozitif korelasyon belirlendi. Çocuklarda mineralizasyon ve osteogenezis aktif bir süreç olmakla birlikte yaş büyüdükçe kemikleşme artmakta, 18-19 yaş civarında tamamlanmaktadır.

Nakil yaşının geciktirilmesinin kemik sağlığı ve büyüme üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Çalışmamızda tx yaşı ile LVZS (genel) ve boy yaşı FBZS (düşük) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. KBH süreci ve kemik mineral dengesizliklerinin uzun sürmesi, diyaliz tedavisinden kaynaklanan problemler ve kullanılan tedavilerin bu duruma katkısı olduğu bilinmektedir.

KBH'lı hastalar genellikle yaşlılarından daha kısa boyludur. Boy kısalığı kemik gelişiminin bir göstergesi olup renal tx ile çözümlenmesi hedeflenmektedir. Hastaların boy SDS ve boy SDS YD değerleri ile LVZS (her üç grup), FBZS (genel) ve boy yaşı FBZS (düşük) grupları arasında güçlü pozitif korelasyon belirlenmiştir. Her iki dönem arasındaki boy uzama farkının fazla olması çocukların kemik gelişiminin iyi olduğu, hatta hastaların bu konuda transplantasyondan fayda gördükleri lehine bir bulgudur. Literatürde büyüme üzerinde etkili bağımsız faktörler hastanın nakil yaşı, nakil anındaki boyu, son ölçülen eGFR değeri ile steroid ve siklosporinin birlikte kullanıldığı tedavi rejimleri olarak bildirilmiştir (79). Bu çalışma dikkate alındığında büyümenin değerlendirilmesinde yol gösterici parametrelerden olan hastaların boy SDS YD değeri ile tx yaşı arasında negatif korelasyon (r:-0,378 p:0,043) saptanmıştır. KBH hastalarına küçük yaşta renal transplantasyon yapılması büyümeyi olumlu etkilemektedir. KBH dönemi uzun süren büyüme geriliği belirgin hastaların transplantasyon sonrasında bu durumu kompanse edememe riski yüksektir (80).

Çalışmamızda hastaların serum Cr değeri ile LVZS (genel) arasında negatif korelasyon, ayrıca YD Cr değeri ile LVZS (genel) ve boy yaşı LVZS (düşük) grupları arasında negatif korelasyon belirlendi. Ek olarak eGFR değeri ile LVZS (düşük) arasında ve YD eGFR ile boy yaşı LVZS (düşük) arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı. Böbrek fonksiyonlarının tx sonrası iyi seyretmesi, serum Ca ve P düzeylerini normal aralıkta tutarak mineral ve kemik metabolizma hastalıkları patogenezinde yer alan hiperparatiroidinin önlenmesini sağlamaktadır. Böbreğin hormonal görevlerinden olan D vitamini ve kalsitriol üretimi de nakil sonrası süreçte artmaktadır. Sonuçta böbrek fonksiyonlarının daha iyi değerlerde tespit edilmesi kemik sağlığı açısından pozitif bulgu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların boy SDS değerleri ile serum eGFR arasında pozitif korelasyon ($r:0,427$, $p:0,001$) tespit edilmesi graft fonksiyonlarının büyüme üzerindeki önemini göstermektedir.

Renal transplantasyon sonrası mineral ve kemik metabolizma hastalıkları önemli bir tartışma konusudur. CKD-MBD patogenezinde nakil öncesi patolojilerden hiperparatiroidi, adinamik kemik hastalığı, nakil sonrası ise immunsupresif tedaviler rol oynayan etkenlerdendir (104). Valta ve ark (63), pediatrik yaş grubu ile yaptığı bir çalışmada kemik yaşına göre düzeltilmiş BMD Z skorları ile serum Ca, P, Mg, ALP, iPTH, BUN değerleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edemediklerini bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların boy yaşı LVZS (düşük grup) ile pre-tx serum P değeri arasında pozitif korelasyon, serum iPTH değeri ile negatif korelasyon saptanmasına ek olarak boy yaşı FBZS (genel ve düşük) ile serum iPTH ve YD iPTH arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Serum iPTH seviyesinin yüksek olması kemik histolojisi bozukluğunu düşündüren bir bulgu olup DEXA parametrelerini negatif etkilemektedir.

LVZS (normal) ve FBZS (genel ve normal) ile serum ALP ve bALP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum ALP seviyesi kemiğin osteoblastik aktivitesini gösteren bir parametredir. Serum bALP ile ilgili sonuçlara bakıldığında ise fazla yorum yapılamamaktadır.

Monier-Faugere ve ark.'nın (64) yaptığı çalışmada serum ALP düzeyi ile serum P düzeyi arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca kümülatif steroid dozu ile transplantasyon sonrası geçen zaman ve serum P seviyesi arasında pozitif

korelasyon, serum Ca seviyesi arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda serum ALP ve P düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcut olup kümülatif steroid dozu ile tx süresi, serum Ca, P arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bu durum hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Serum ALP düzeyi kemik dokunun osteogenezis evresinde yükselmektedir. Kemik yapımında Ca, P, Mg elementleri kullanılmakta olup fosfor eksikliği osteoblastik aktivitenin azalmasına, fazlalığı ise kalsiyum ile birlikte böbrek tübüllerinde çökme oluşturularak graft fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır. Serum ALP ve P arasındaki pozitif korelasyon, kemik yapım aşamasında birlikte görev aldıkları bilgisini desteklemektedir.

Çalışmamızda boy yaşı FBZS (genel ve düşük) ile her iki dönemde oral kalsiyum kullanım süresi arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Ek olarak FBZS (genel) ve boy yaşı FBZS (düşük) ile pre-tx dönemde EPO kullanım süresi arasında negatif korelasyon tespit edildi. Tedavi ile kemik gelişiminde iyileşme hedeflenmiş olsa da hastaların kalsiyum ve eritropoetin destek tedavilerine ihtiyacı olduğu ve bu durumun DEXA parametrelerine olumsuz yansıdığı görülmektedir. Anemi ve hipokalsemi böbrek fonksiyon bozukluğunun progresyonunda bağımsız risk faktörleridir. CKD-MBD tanıli hastaların periyodik kontrollerinde takipleri yapılmaktadır.

Yapılan bir çalışmada LV BMD ile FB BMD arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca LV BMD ile hastaların VKİ ve serum Ca değerleri arasında pozitif, ek olarak FB BMD ile hastaların yaşı ve VKİ arasında da pozitif korelasyon belirlenmiştir (65). Çalışmamızda LV BMD ile FB BMD arasında ilişki saptanmamış olup LV BMD ile ön kol BMD arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r:0,900$, $p:0,037$). Ayrıca LV BMD ile VKİ arasında pozitif korelasyon, hatta LV BMD ile pre-tx VKİ ve YD VKİ değerleri arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Nakil öncesi ve sonrası dönemde hastanın beslenmesinin yeterli olup vücut ağırlığının normal aralıkta tutulması kemik sağlığını pozitif etkileyen faktörlerdir. Çalışmamızda FB BMD ile takvim yaşı arasında ilişki bulunamamış olup LV BMD'nin takvim yaşı ile arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Gökşen ve ark.'nın (91) sağlıklı çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada da LV BMD ile yaş arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir.

CKD-MBD kemiğin çeşitli patolojik değişikliklerini içeren hastalık grubu olup

sekonder hiperparatiroidizm, kalsitrol eksikliği ve hiperfosfatemi risk faktörlerindendir. Literatürden bir çalışmada serum iPTH seviyesi ile LV ve FB BMD arasında negatif korelasyon olduğu, ancak ön kol BMD ile olmadığı bildirilmiştir (51). Çalışmamızda BMD değerleri ile serum iPTH arasında korelasyon tespit edilmedi. Hasta grubundaki olguların kemik sağlığı üzerinde serum iPTH seviyelerinin değil de hastanın nakil yaşı, pre-tx dönemdeki boyu, vücut ağırlığı, kullandığı glukokortikoid ve CNI tedavisi gibi diğer risk faktörlerinin daha baskın olduğu belirlendi.

Çalışmamızda ön kol BMD ile serum eGFR, YD 25 (OH) Vitamin D₃ değeri, takrolimus ve MMF kullanma süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Nakilden sonra ilaç kullanma süresi değerlendirildiğinde tx süresinin ne kadar uzun olduğu anlaşılabilmektedir. Tx süresinin uzun olmasının kemik sağlığı üzerine pozitif etkisi mevcuttur. Ek olarak serum D vitamini düzeyi ve renal fonksiyonların iyi olması kemik büyümesini olumlu yönde etkilemektedir. Ayrıca ön kol BMD ile pre-tx dönemde kullanılan steroidin kümülatif dozu arasında negatif korelasyon saptandı. Steroid kemik gelişimini baskılayan bir faktör olup KBH'lı hastalarda en sık suçlanan ajandır. Ülkemizde DEXA'nın ön kol bölgesine uygulanması ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Pediatrik yaş grubu nörofibromatozis hastalarını içeren bir çalışmada DEXA ön kol BMD ile TBLH BMD arasında pozitif korelasyon saptanıp LV BMD ile herhangi bir ilişki bulunmamasından dolayı ön kol BMD değerinin tek başına kullanılamayacağı bildirilmiştir (105). Erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada ise ön kol BMD Z skoru ile kemik döngüsü arasında negatif korelasyon olduğu, ön kol BMD Z skorlarının kontrol grubuna göre düşük bulunmasının anlamlı olduğu belirtilmiştir (37). Bu konu ile ilgili literatürdeki veriler yetersiz olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Transplantasyondan sonra ilk altı ay içinde BMD değerlerinde hızlı azalma olduğu bilinmektedir. Sebepleri arasında nakil öncesi var olan osteodistrofi, transplantasyona özgü tedaviler ve azalmış renal fonksiyonunun etkileri sayılabilir. Çalışmamızda hastaların tx süresi birbirinden farklı olup ortalama tx süresi 45 aydır. Bu sürede graft fonksiyonunun daha iyi olması ve glukokortikoid tedavi dozunun giderek azalması kemik sağlığının iyileşmesinde en önemli etkenlerdir. Literatürden bir çalışma steroidin düşük kemik volümü ve düşük kemik döngüsü üzerinde etkili ana faktör olduğunu belirtmiştir (64). Kortikosteroidler özellikle BH ve IGF-1'i baskılayarak boy uzamasını

olumsuz etkilemektedir (80). Çalışmamızda hastaların boy yaşı LVZS (genel) ile pre-tx dönemde kullandıkları steroid süresi, kümülatif steroid dozu, pre-tx ve post-tx dönemlerde aldıkları PMP sayısı arasında güçlü negatif korelasyon saptandı. Boy yaşı FBZS (genel) ve LV BMD değerleri ile pre-tx dönemde steroid kullanım süresi arasında negatif korelasyon mevcuttur. Ön kol BMD değeri ile pre-tx dönemdeki kümülatif steroid dozu arasında güçlü negatif korelasyon belirlenmiş olup literatürden bir veri ile uyumludur (82). Bu sonuçlar primer hastalığın tedavisinde pre-tx dönemde kullanılan steroidin negatif etkisini göstermekte olup steroid tedavisinin mümkün olduğunca hızlı azaltılması, gūnaşırı verilmesi veya alternatif immünsupresif ajanların kullanılması önerilmektedir. Gūnaşırı steroid alan hastalarda, graft ömrü ve fonksiyonlarından bağımsız, günlük alan hastalara göre büyümenin olumlu etkilendiğı belirtilmiştir (15).

Renal tx, hastaların yaşam süresini uzatması, hayat kalitesini arttırması ve gelişebilecek komplikasyonları önlemesi sebebiyle öncelikle tercih edilen RRT yöntemidir. Bu ideal tedavinin ülkemizde Türk Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon verilerine göre erişkinlerde %22,8'inin, çocuklarda ise %40'ının kadavradan yapıldığı bildirilmektedir (25). Bu oranlar toplumumuzda organ bağışı bilincinin halen oluşmadığını göstermektedir. Bu çalışmada SDBY'li çocuklarda mineral ve kemik metabolizma bozukluklarına olumlu etkisi gösterilen böbrek naklinin istenen düzeylere ulaşması için ülkemizde organ bağışı konusunda topluma yönelik bilgilendirme çalışmalarının yapılması gerektiğı sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların nakil yaşları literatüre göre geçti, ancak cinsiyetler arasında nakil yaşı yönünden fark yoktu.
2. Hastalara uzun nakil bekleme sürelerinde ağırlıklı olarak PD uygulandı.
3. Böbrek nakli, düşük olan boy ve vücut ağırlığında önemli derecede düzelme sağladı. Bunda naklin yanısıra KBH’ da görülen morbid durumların düzelmesinin de etkili olduğu düşünüldü.
4. Hasta ve kontrol grubunda serum D vitamini düzeyinin düşüklüğü açısından fark yoktu.
5. Nakil sonrası “osteoporoz için artmış risk” olarak belirtilen DEXA parametrelerinin post-tx süre uzadıkça daha iyiye gittiği belirlendi.
6. Pre-tx dönemde alınan diyaliz tedavisinin DEXA parametrelerine etkisi yoktu.
7. Pre-tx serum iPTH değerlerinin de DEXA parametreleri üzerinde etkili olmadığı belirlendi.
8. Serum D vitamini düzeyleri de DEXA parametrelerinde farklılık göstermedi.
9. CKD-MBD hastalığının tanımında bALP’nin ALP’ye göre üstünlüğü yoktu.
10. Bu çalışmada uygulanan DEXA ön kol BMD değerlerinin diğer parametrelerle uyumlu olduğu, ancak rutin uygulamaya girmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

11. DEXA parametrelerinde kız cinsiyetteki daha iyi bulguların, kızların erkeklere göre erken puberteye girmelerine baēlı gonadal hormonların, BH/IGF-1 aksının kemik gelişimine olan pozitif etkilerine ve erkeklerin primer hastalıklarının (CAKUT) negatif etkilerine baēlı olabileceēi düşünöldü.

12. Hastaların kemik saēlıēı ve büyümesinde en etkili faktörün kortikosteroidler olduēu, kümölatif doz ve kullanma süresiyle negatif iliēkili olduēu belirlendi.

13. Bu çalıēma ile CKD-MBD hastalıēının KBH'ya baēlı diēer morbid durumlarda olduēu gibi erken nakil ile daha iyi düzeleceēi sonucuna varıldıēından organ nakli konusunda tüm toplumun bilgilendirilmesi ve duyarlılıēın arttırılması çalıēmalarına hız verilmesi kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 11):2-7.
2. Vogt BA. Chronic Renal Failure. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed.), Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1771-1775.
3. Anarat A. The management of Chronic Renal Disease in Children. *J Pediatr Sci* 2008; 4:132-143.
4. Bakkaloğlu SA, Ekim M, Sever L, Noyan A, Aksu N, Akman S, et al. Chronic peritoneal dialysis in Turkish children: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:644-51.
5. Van der Heijden BJ, Van Dijk PC, Verrier-Jones K, Jager KJ, Briggs JD. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:213-221.
6. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:32-40.
7. Wesseling-Perry K, Bacchetta J. CKD-MBD after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:2143-51, 2151.
8. Hamdy NAT. Calcium and bone metabolism pre- and post-kidney transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36:923-935.
9. Wildman S, Henwood-Finley M. Pediatric DXA: a review of proper technique and correct interpretation. *J Am Osteopath Coll Radiol* 2012; 17-26.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1):1-266.
11. Harambat J, Stralen K, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:363-373.

12. Soylemezoglu O, Duzova A, Yalcinkaya F, Arinsoy T, Suleymanlar G. Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(suppl 3), 146–151.
13. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmal MR, et al. A population- based survey of Chronic Renal Disease in Turkey- the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1862-1871.
14. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Çalışkan S, Peru H, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 797-806.
15. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2010 Annual Report. The EMMES Corporation, Rockville, MD, 2010.
16. Wong CS, Mak RH. Chronic kidney disease. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (Eds). *Clinic Pediatric Nephrology*, (2nd ed.) Informa Health Care 2006, pp 377-389.
17. Kakinuma Y, Kawamura T, Bills T, Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A. Blood pressure-independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesions of chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 42: 46-55.
18. Erten Y, Arinsoy ST. Progression Mechanisms Of Kidney Failure. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 26-32.
19. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 705-716.
20. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicenter study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European study group of nutritional treatment of chronic renal failure in childhood. *Lancet* 1997; 349:1117-1123.
21. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1-290.
22. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Jager K, Seyahi N, Erek E. Turkish Registry of Nephrology, Dialysis, and Transplantation. Trends in renal replacement therapy in Turkey, 1996-2008. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:456-65.

23. Yavaşcan Ö, Kara OD, Anıl M, Aksu N. The Peritoneal Equilibration Test (PET) in Children, *Ege Journal of Medicine* 2008; 47:183-186.
24. Goldstein SL, Jabs K. Hemodialysis, In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds). *Pediatr Nephrol*, (5th ed.) Lipincott Williams Wilkins 2004, pp 1395-1406.
25. Süleymanlar G, Ateş K, Sezer S, Seyahi N. Türkiye 2016 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu 2016.
26. Yılmaz TU. Importance of education in organ donation. *Exp Clin Transplant* 2011; 9:370-5.
27. Harmon WE. Pediatric Kidney Transplantation, In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (Eds). *Pediatr Nephrol* (6th ed.) Heidelberg: Springer 2009, pp 1867-1901.
28. Akers RM, Denbow DM. Anatomy and physiology of domestic animals (First ed.) 2008, pp 133-143.
29. Bayliss L, Mahoney DJ, Monk P. Normal bone physiology, remodeling and its hormonal regulation. *Surgery* 2012; 30(2), 47-53.
30. Kini U, Nandeesh BN. Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. In: Fogelman I (Eds). *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Springer Press. Berlin-Heidelberg 2012, pp 30-55.
31. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3,131-139.
32. Teitelbaum LS. Bone remodeling and the osteoclast. *J of Bone and Mineral Research* 1993; 8:523-525.
33. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165-176.
34. Kong YY, Williams JB, Penninger MJ. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today* 2010; 21(10). 495-502.

35. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953.
36. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elgueabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003; 63:1915-23.
37. Salam S, Gallagher O, Gossiel F, Paggiosi M, Khwaja A, Eastell R. Diagnostic accuracy of biomarkers and imaging for bone turnover in renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(5):1557-1565.
38. Saland JM. Osseous complications of pediatric transplantation. *Pediatr Transpl* 2004; 8: 400-15.
39. Kanaan N, Claes K, Devogelaer JP, Vanderschueren D, Depresseux G, Goffin E, et al. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1887-92.
40. Feber J, Cochat P, Braillon P. Bone mineral density in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:654–57.
41. Ellis EN, Floyd-Gimon DM, Berry PL, Wells TG, Seibert J, Belsha C. Risk factors for bone mineral density loss in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transpl* 2000; 4: 146-150.
42. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:937-63.
43. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1-201.
44. Wessling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 195-207.

45. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 559-566.
46. Bonthuis M, Busutti M, Stralen K.J.V, Jager K, Baiko S, Bakkaloğlu S, et al. Mineral metabolism in European children living with a renal transplant: a European Society for pediatric nephrology/European renal association-European dialysis and transplant association registry study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(5): 767–775.
47. Swolin-Eide D, Hansson S, Per Magnusson. A 3-year longitudinal study of skeletal effects and growth in children after kidney transplantation. *Pediatr Transpl* 2018;e13253.
48. Martin KJ, González EA. Parathyroid hormone assay: problems and opportunities. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(10), 1651–1654.
49. Guzzo I, Di Zazzo G, Laurenzi C, Ravà L, Giannone G, Picca S, et al. Parathyroid hormone levels in long-term renal transplant children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:2051-7.
50. Sanchez CP. Mineral metabolism and bone abnormalities in children with chronic renal failure. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9:131-7.
51. Bubenicek P, Sotornik I, Vitko S, Teplan V. Early bone mineral density loss after renal transplantation and pre-transplant PTH: a prospective study. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31:196-202.
52. Shroff R, Knott C, Gullett A, Wells D, Marks SD, Rees L. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:2227-33.
53. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.
54. Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Tertiary 'hyperphosphatonism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:1193-200.

55. Düşünsel R, Baştuğ F. Çocuk nefroloji el kitabı. Kayseri 2018, ss 9-32.
56. Uziel Y, Zifman E, Hashkes PJ. Osteoporosis in children: pediatric and pediatric rheumatology perspective: a review. *Pediatr Rheumatol* 2009; 7:1-8.
57. Weber LT, Mehls O. Limitations of dual x-ray absorptiometry in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:3-5.
58. Leonard MB. Assessment of bone mass following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:360-7.
59. González-Jorge AL, Enciso S, Reyes A, Hernández AM, Ortiz L, Aldana R, et al. Post renal transplantation bone health in children evaluated by means of quantitative ultrasound and densitometry. *Transplant Proc* 2016; 48(2):635-8.
60. Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, Krieg MA, Hans D, Compston J, et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated metaanalysis. *Osteoporos Int* 2012; 23(1):143-53.
61. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:37-47.
62. el-Husseini AA, el-Agroudy AE, Wafa EW, Mohsen T, Sobh MA, Ghoneim MA. Bone mineral density in live related kidney transplant children and adolescents. *Int Urol Nephrol* 2004; 36:95-100.
63. Valta H, Makitie O, Ronnholm K, Jalanko H. Bone health in children and adolescents after renal transplantation. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1699-708.
64. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1093-9.
65. Savaj S, Ghods FJ. Vitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density status in kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 295-9.
66. Pieper AK, Haffner D, Hoppe B, Dittrich K, Offner G, Bonzel KE, et al. A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 625-635.

67. Vester U, Schaefer A, Kranz B, Wingen AM, Nadalin S, Paul A, et al. Development of growth and body mass index after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2005; 9:445-9.
68. Mahan JD, Warady BA, Frane J, Rosenfeld RG, Swinford RD, Lippe B, et al. First-year response to rhGH therapy in children with CKD: a National Cooperative Growth Study Report. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1125-1130.
69. Liu Z, Zhao W, Zhang L, Zhu Y, Zeng L. Growth of pediatric recipients after renal transplantation from small pediatric deceased donors weighing less than 15 kg. *Pediatr Transpl* 2019;e13306.
70. Nissel R, Brazda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int* 2004; (66): 792-800.
71. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 41-48.
72. Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(4):527-36.
73. Haffner D, Nissel R. Growth and Puberty In Chronic Kidney Disease. In: Geary DF, Schaefer F (Eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology* (1st ed.) Philadelphia: Mosby Elsevier 2008, pp 709-732.
74. Tom A, McCauley L, Bell L, Rodd C, Espinosa P, Yu G, et al. Growth during maintenance hemodialysis: impact of enhanced nutrition and clearance. *J Pediatr* 1999; 134: 464-471.
75. Fine RN, Ho M, Tejani A, Blethen S. Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediatr* 2003; 142:539–545.
76. Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:903-9.

77. Hricik DE. Weight gain after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:409-410.
78. Derakhshan N, Derakhshan A, Fallahzadeh MH, Basiratnia M, Fallahzadeh MK, Derakhshan D, et al. Evaluation of growth and body mass index in children following kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22:428-32.
79. Ninik A, McTaggart SJ, Gulati S, Powell HR, Jones CL, Walker RG. Factors influencing growth and final height after renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2002; 6(3), 219–223.
80. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1297- 1306.
81. Cochat P, Harambat J. Maximizing growth in children after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88:1321-2.
82. Chesney RW, Rose PG, Mazess RB. Persistence of diminished bone mineral content following renal transplantation in childhood. *Pediatrics* 1984; 73:459-466.
83. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD005632.
84. Pape L, Ehrich JH, Zivicnjak M, Offner G. Growth in children after kidney transplantation with living related donor graft or cadaveric graft. *Lancet* 2005; 366:151-3.
85. Dharnidharka VR, Araya CE. Complications of renal transplantation. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshigawa N (Eds). *Pediatr Nephrol*, (6th ed), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, pp 1919-39.
86. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51:1-14.
87. Abacı A, Çatlı G, Aydın M. Normal puberte ve pubertal bozukluklar. *Türkiye Milli Pediatri Derneği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Klavuzları* (4) 2014; 1-5.

88. Gilsanz V, Ratib O. Hand bone age: a digital atlas of skeletal maturity. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.
89. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) in children. In: Olgaard K, Salusky IB, Silver J (Eds). The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, (2nd ed.), New York: Oxford University Press, 2010, pp 485-507.
90. Holick MF. Vitamin D deficiency. NEJM 2007; 357: 266-81.
91. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. J Clin Densitom 2006; (9), 1: 84–90.
92. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2172- 2179.
93. Demetgul H, Giray D, Delibas A, Hallioglu O. 2D-Speckle tracking echocardiography contributes to early identification of impaired left ventricular myocardial function in children with chronic kidney disease. Cardiol Young 2018; 1-6.
94. Acott PD, Crocker JFS, Wong JA. Decreased bone mineral density in the pediatric renal transplant population. Pediatr Transpl 2003; 7: 358–363.
95. Englund MS, Tydén G, Wikstad I, Berg UB. Growth impairment at renal transplantation-a determinant of growth and final height. Pediatr Transpl 2003; 7:192-9. (149)
96. Carlos Eduardo da Silva Nossa Tuma, Wilson Maia de Oliveira Junior, Geraldo José da Silva Nossa Tuma, Ivana Uglik Garbui, Nelson Padilha da Silva, Paulo Roberto Aranha Nouer. Evaluation of the bone age in 9-12 years old children in Manaus-AM city. Dental Press J Orthod 16(3), 63-69.
97. Eikmans M, Gielis EM, Ledeganck KJ, Yang J, Abramowicz D, Claas FFJ. Non-invasive biomarkers of acute rejection in kidney transplantation: Novel targets and strategies. Front Med 2019; 5:358.

98. Singhellakis PN, Malandrinou FCh, Psarrou CJ, Danelli AM, Tsalavoutas SD, Constandellou ES. Vitamin D deficiency in white, apparently healthy, free-living adults in a temperate region. *Hormones (Athens)* 2011; 10:131-43.
99. Tamminen IS, Valta H, Jalanko H, Salminen S, Mäyränpää MK, Isaksson H, et al. Pediatric solid organ transplantation and osteoporosis: a descriptive study on bone histomorphometric findings. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1431–1440.
100. Eastell R. A practical guide to bone densitometry in children. National Osteoporosis Society. 2004. Section 7.
101. Saland JM, Goode ML, Haas D, Romano T, Seikaly M. The prevalence of osteopenia in pediatric renal allograft recipients varies with the method of analysis. *Am J Transplant* 2001; 1: 243-250.
102. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual data report: kidney. *Am J Transplant* 2018 18(Suppl. 1): 18–113.
103. el-Husseini AA, El-Agroudy AE, Sobh MA, Ghoneim MA. Bone loss in pediatric renal transplant recipients. *Nefrologia* 2003; 23 (Suppl 2):131-34.
104. Grenda R, Karczmarewicz E, Rubik J, Matusik H, Pludowski P, Kiliszek M, et al. Bone mineral disease in children after renal transplantation in steroid-free and steroid-treated patients – a prospective study. *Pediatr Transpl* 2011; 15: 205–213.
105. Yilmaz K, Ozmen M, Goksan S, Eskiurt. N. Bone mineral density in children with neurofibromatosis. *Acta Paediatr* 2007; 1220–1222.

TC.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Sevda Yeşim Bağcı'ya ait **“Böbrek Nakili Yapılmış Çocuklarda Kemik Sağlığının Değerlendirilmesi”** adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 25.03.2019

JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL

Prof. Dr. Duran ARSLAN

Doç. Dr. Funda BAŞTUĞ

