

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nefroloji Kliniği

**BÖBREK NAKLİ SONRASI GELİŞEN
HİPERKALSEMİNİN ERKEN DÖNEM GREFT
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Murat GÜCÜN
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gülizar ŞAHİN

İSTANBUL-2013

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve becerilerinden yararlandığım Hocalarım Sayın Doç. Dr. Abdulkadir Ünsal, Sayın Doç. Dr. Gülizar Şahin ve Sayın Doç. Dr. Murat Duranay'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yine rotasyonlarım süresince eğitimime katkılarından dolayı Patoloji Bölümü Eğitim Sorumlusu Doç.Dr.Fügen VARDAR AKER'e ve Uzm.Dr.Gülistan GÜMRÜKCÜ'ye Üroloji Klinik Eğitim Sorumlusu Prof.Dr.M.İHSAN KARAMAN'a ve Radyoloji Klinik Eğitim Sorumlusu Prof.Dr.Mehmet Masum ŞİMŞEK'e tüm asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan, bilgi ve becerisini aktarmanın dışında bir abi kardeş ilişkisi içerisinde desteğini hep hissettiğim Uzm. Dr. Nazım DENİZLİ'ye, Uzm. Dr. Mustafa CANBAKAN'a ve Uzm. Dr. Semih GÜL'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr.Bilal YILMAZ, Dr.Murat GÜNEY ve Dr.Recep DEMİRCİ'ye, nefroloji eğitimim sürecinde en büyük kazancım olan sevgili arkadaşım Uzm.Dr.Mehmet DİKEÇ'e ayrıca nefroloji servisi, acil hemodiyaliz, kronik hemodiyaliz, transplantasyon kliniği hemşire ve tüm çalışanlarına, son olarak hayatımın her anında yanımda hissettiğim sevgili eşim, oğlum, annem, babam, kardeşim ve tüm aileme

Teşekkür ederim....

İÇİNDEKİLER



SİMGE VE KISALTMALAR

SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein
ACE	Anjiyotensin Konverting Enzim
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
CMV	Sitomegalovirüs
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
KAN	Kronik Allograft Nefropatisi
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KNİ	Kalsinörin İnhibitörü
m-TOR	Mamalian Target of Rapamycin
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
MMF	Mikofenolat Mofetil
PTH	Parathormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
TCR	T Hücre Reseptörü
TGF	Transforming Growth Faktör
NK	Natural Killer
IMPDH	Inozin Monofosfat Dehidrogenaz

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı hastalığın farkındalığının artması ve yaşam süresinin uzaması nedeni ile içinde bulunduğumuz yüzyılın en ciddi toplum sağlığı problemlerinden biri haline gelmiştir. Kronik böbrek hastalığının renal replasman tedavilerini hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon oluşturur. Renal transplantasyon hem hastanın yaşam süresini ve kalitesini arttırması hemde tedavi maliyeti yönünden diğer replasman tedavilerine oranla daha avantajlı olması nedeni ile özellikle son yıllarda popüler hale gelmiştir.

Kronik böbrek hastalığının takip ve tedavisinin en önemli basamaklarından birini şüphesiz komplikasyonların oluşumunun engellenmesi ve oluşan komplikasyonların tedavisi oluşturur. Bu komplikasyonlardan biri olan kronik böbrek hastalığına bağlı metabolik kemik hastalığı böbrek transplantasyonu sonrası geriye dönme eğilimindedir. Ancak özellikle sekonder hiperparatiroidinin üremik dönemde yeterli ve etkili tedavi edilmemesi nakil sonrası dönemde de hiperparatiroidiye ait bulguların devam etmesi ile sonuçlanabilir.

Böbrek nakli sonrası dirençli hiperkalsemi oldukça değişken oranlarda görülür. En önemli nedeninin üremik dönemde yeteri kadar tedavi edilmemiş sekonder hiperparatiroidi olduğuna inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda hiperkalsemi ile seyreden hastaların idrarla kalsiyum atılımının normokalsemik hastalardan daha az olmadığı bulunmuştur. Dolayısı ile kalsiyum kaynağının kemik rezorpsiyonu olduğu düşünülmektedir. Transplantasyon sonrası dönemde görülen hiperkalseminin hematolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler sistemleri üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Tüm bu etkilerinin yanında posttransplant hiperkalseminin greft fonksiyonları ile olan ilişkisi hakkında yeterli veri yoktur.

Bu çalışmanın amacı böbrek nakli sonrası gelişen hiperkalseminin nedenlerinin irdelenmesi ve greft fonksiyonları üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), etyolojiden bağımsız olarak, GFR de düşmenin eşlik ettiği veya etmediği, 3 aydan uzun süre devam eden, yapısal veya fonksiyonel anormalliklere bağlı böbrek hasarı göstergelerinin varlığı olarak tanımlanmıştır. Ek olarak GFR'nin üç aydan uzun süre 60 mL/dak/1,73 m²'nin altında tespit edilmesi de KBH olarak tanımlanır (1).

Özellikle son yıllarda hem yaşam süresinin uzaması hemde yapılan çalışmalar nedeniyle böbrek hastalığı farkındalığının artması nedeni ile KBH insidansı giderek artmış toplum sağlığı açısından önemli bir problem haline gelmiştir. United States Renal Data System (USRDS) Atlası sonuçlarında açıklanan rakamlara göre SDBY hasta sayıları, her bir milyon kişi için insidens açısından Tayvan'da 415, Meksika'da 372, ABD'de 361 ve prevelans açısından Tayvan'da 2288, Japonya'da 2060, ABD'de 1698'e ulaşmaktadır (2). ABD'de son 25 yılda kayıtlı son dönem böbrek yetmezliği olan hasta sayısı yaklaşık 7 kat artmıştır (2). Ülkemizde de durum farklı değildir, 2000 yılında her bir milyon kişi için insidens 52, prevelans 358 iken (3); 2010 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 853 olarak saptanmıştır. 2010 yılında Türkiye'de RRT insidansı ise 264 olarak hesaplanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (4). 2010 yılında yapılmış CREDIT çalışmasında ise Türkiye'de KBH prevelansı % 15,7 olarak tespit edilmiştir (5).

SDBY gelişen hastalarda özellikle medikal tedaviye dirençli üremik komplikasyonların ortaya çıkması ile birlikte renal replasman tedavilerinin düşünülmesi gerekir. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli renal replasman tedavi seçenekleridir. Yarı geçirgen bir zardan solütlerin difüzyon ve suyun ultrafiltrasyonla geçişi prensibine dayalı diyaliz yöntemleri, işlemi vücut dışında bir cihaz aracılığıyla kanın yarı geçirgen zarı ihtiva eden bir filtreden geçirilmesiyle gerçekleştiren hemodiyaliz ve yarı geçirgen zar olarak periton zarını kullanan periton diyalizi olarak iki çeşittir. Bir vericiden alınan böbreğin hastaya nakli ile olan renal transplantasyon ise canlıdan veya kadaverik yapılabilir.

Böbrek nakli hemodiyaliz ve periton diyalizine göre yaşam kalitesi ve maliyeti açısından daha üstün olmasına rağmen yeterli sayıda organ bağıışı olmaması nedeni ile sıklıkla hemodiyaliz ve periton diyalizi yöntemleri kullanılmaktadır (6). Türk nefroloji derneğinin kayıt sistemi 2010 verilerine göre renal replasman tedavisi alan 62903 hastanın %78. 7 'i hemodiyaliz, %8. 8' i periton diyaliz ve %12. 3'ü de renal transplantasyon oluşturmaktadır.

RENAL TRANSPLANTASYON

İlk deneysel böbrek nakli 1902 yılında viyana da Dr. Emerich Ulmann ve ABD de Alexis Carrel tarafından yapılmıştır. Ancak insan immun sistemi ve immun sistem baskılanması yönündeki bilgilerin yetersiz olması nedeni ile transplantasyon alanındaki bu ilk çalışmalar başarısız olmuştur. Sonraki çalışmalarda, alıcının immün sisteminin verilen organı yabancı olarak kabul edip destrükte etmesinin engellenmesi amacıyla araştırmalar yapılmıştır. 1950 yıllarında immun sistemin baskılanması amacı ile hastaların tüm vucudu ışınlanmıştır. Ancak bu yöntem hastalarda yoğun kemik iliği depresyonuna neden olmuş ve sepsisten dolayı hastalar kaybedilmişlerdir. 1960 lı yıllarda azothioprinin kullanıma girmesi sonrasında yoğun steroid kullanıma gereksinimi kalmamış ve kombinasyon protokolleri kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraki dönemde kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörlerinin transplantasyon merkezlerinde klinik uygulamaya girmesi sonucunda greft sağkalımı giderek artmış ve sonuç olarak transplantasyon son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda popüler bir tedavi haline gelmiştir.

TRANSPLANTASYON İMMUNOLOJİSİ

İmmun sistemin asıl görevi insan vücudunun patojen mikroorganizmalara karşı savunulmasıdır. Ayrıca malign hücreler gibi sonradan değişime uğramış hücrelerin dolaşımdan temizlenmesinde görevlidir. İmmun sistem doğal ve edinsel olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Doğal bağışıklık sistemi herhangi bir nedenle meydana gelen doku hasarında aktif hale gelir. Patojene spesifik değildir. Fagositik hücreler, NK hücreleri,

komplemanlar, bazı sitokin ve kemokinlerden oluşur (7). Edinsel bağışıklık sistemi ise Doğal bağışıklık sisteminin aksine intakt proteinlerin antijenik kısmını tanıma özelliğine sahiptir. Bu antijene spesifik adaptif immun sistemin elemanlarını B lenfositler tarafından üretilen immunglobulinler ve T lenfositler oluşturur (8).

Antijen spesifik B ve T lenfosit klonlarının ve hücresel/ humoral immun cevap oluşturulmasında en kritik basamağı donör antijenlerinin tanınmasıdır. Ancak allogreft rejeksiyon mekanizmalarında normalde vücudun primer korumasında rol oynayan doğal immun sistem komponentleri de aktif rol oynar. Antijene spesifik T hücre aktivasyonu ile birlikte spesifik antikor üretim mekanizmaları uyarılır ve CD8 (+) hücre aracılı sitotoksitenin yanı sıra, sitokin ve kemokinlerin yapım ve salınımına yol açarak doğal immün sistem içinde değerlendirilen fagositik hücreler ve NK hücrelerinin de inflamasyon bölgesinde toplanmasına yol açar (9). Sonuç olarak allogreft rejeksiyon fizyopatogenezinde doğal ve edinsel immun sistem beraber çalışmaktadır ve ayrı değerlendirilmeleri doğru değildir.

Greft rejeksiyonu basit mendel kuralları ile kalıtılan genler tarafından kontrol edilir. Greft'in reddini veya uyumunu belirleyen bu genler 6. Kromozomda Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) adı verilen bir lokusta bulunurlar. Bu genlerin ürünleri MHC antijenleri veya molekülleri olarak isimlendirilirler. Bu yüzey proteinleri greft rejeksiyonunda önemli role sahiptir, öyle ki MHC antijenleri tamamen aynı olan tek yumurta ikizlerinde greft immunsupresif tedavi gereksinimi olmadan canlılığını korurken MHC antijenleri farklı olan bireyler arasındaki allogreft immunsupresif tedavi verilmediği takdirde rejekte olur. MHC moleküllerinin ana görevi, yüzeylerinde bulundukları antijen sunan hücreler (APC) tarafından işleminden geçirilmiş yabancı antijenleri bağlayarak onları immün sistemin efektör hücrelerinin tanıyabileceği şekilde sunmaktır.

MHC moleküllerinin polimorfizm yönünden zengin olmaları ve kodominant kalıtım göstermeleri histokompatibilite antijenleri olarak fonksiyonel önemlerini belirler. İnsanlarda bulunan yapısal protein ve enzimler genellikle bireyler arasında farklılık göstermez. Transplantasyon sürecinde MHC kompleksleri bundan dolayı çok önemli rol oynar (173). Çünkü her MHC loküsü bireye özgü ve birbirlerinden farklı yüzlerce molekül eksprese edebilirler. Bu polimorfik yapı, çok çeşitli mikrobiyal

peptidlerin bağlanarak T hücrelerine sunulmasında; dolayısıyla enfeksiyonlara karşı primer korunmada önemli rol oynar. Ancak yine aynı polimorfik yapı transplantasyon sürecinde önemli bir bariyer oluşturur. Alıcı ve vericinin MHC uyumu greft sağkalımında rol oynayan en önemli faktördür. Klinik uygulamada ise HLA-A, HLA-B ve HLA-DR genlerinin uyumu diğer genlere göre çok daha önemlidir. Çünkü bu genlerin uyumsuzluğunda immun cevap çok daha yoğun gözlenir. Sonuç olarak greft sağ kalımının iyileştirilmesi için bu gen alellerinin uyumuna ve antijenik özelliklerine odaklanılmalıdır.

Klas I ve klas II olmak üzere iki tip MHC molekülü vardır. İnsanlarda MHC genleri insan lokosit antijenleri (HLA) olarak isimlendirilir. HLA genleri klas I genlerini (HLA-A, HLA-B ve HLA-C) ve klas II genlerini (HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-DR) kapsar. Bu gen bölgelerinin ürünleride yapı, ekspresyon ve T hücrelerine sundukları antijenleri temin ettikleri hücre kompartmanlarına göre iki farklı grupta incelenir;

MHC Klas I protein polimorfik "a" veya ağır zincir (44 kDa) ve polimorfik olmayan hafif zincir β 2 microglobulin (12 kDa) zincirlerinin birleşmesinden oluşur. Nükleusu bulunan tüm hücrelerde eksprese edilir. Viral proteinler gibi hücre içerisinde sentezlenen ve hücre sitoplazmasından köken alan proteinleri bağlarlar.

MHC Klas II protein ise benzer molekül ağırlığı olan (32 kDa) polimorfik α ve β zincirlerinin birleşmesinden oluşur. Dentritik hücreler, B lenfositler ve makrofajlar gibi profosyonel antijen sunan hücrelerince eksprese edilirler. MHC Klas I proteinlerin aksine MHC Klas II proteinleri endositoz ile hücre içine alınan ekstraselüler proteinleri bağlarlar (173)

Her iki MHC de peptid bağlacı oyuklu yapıya sahiptir. Bu yapı kritik öneme sahiptir. Çünkü bu oyuklu yapı boyunca uzanan spesifik aminoasit zinciri hangi peptidlerin bağlanacağı konusunda belirleyicidir. Klas I molekülleri 9-11 aminoasit uzunluğunda peptidleri bağlarken, klas II molekülleri 13-30 aminoasit uzunluğundaki peptidleri bağlar (173)

Rejeksiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanan, adaptif alloimmün cevabın efektör mekanizmalarının yol açtığı doku hasarı olarak

tanımlanabilir. Genetik yapıları aynı olmayan iki insan arasında yapılan böbrek transplantasyonu efektör fonksiyonları transplant destrüksiyonu ile sonuçlanabilecek çok sayıda alloreaktif T hücrenin aktivasyonuna neden olur. Alloimmun yanıt önceden HLA antijenleri ile çapraz reaksiyona giren viral antijenler tarafından uyarılmış hafıza hücreleri ve daha önce uyarılmamış nativ lenfositleri içerir (10, 11). Greft de ve çevre dokuda aktive olan APC'ler (örneğin dendritik hücreler) lenf nodları ve dalak gibi sekonder lenfoid organlara hareket ederler ve buralarda donör antijenlerini T hücrelerine presente ederler (12, 13). Nativ hücreler optimal olarak sekonder lenfoid organlarda dentritik hücreler tarafından tetiklenirken, daha önceden antijen ile tanışmış hücreler greft endoteli gibi diğer hücre tipleri tarafından aktive edilebilirler (14).

T hücreleri aktive edildiklerinde efektör fonksiyonlarını sergileyebilmeleri için T hücre klonlarında genişleme ve hücrelerde farklılaşma olur. Antijenler T hücre reseptörlerini (TCRs) (signal 1) ve sinaps formasyonunu uyarırlar (15). APC üzerindeki CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2)'i sinyal 2 yi sağlamak amacı ile T hücre üzerindeki CD28 ile etkileşirler. Bu şekilde etkileşime girmeyen T hücreler apoptoza gider. Apoptoza gitmeyen hücrelerde ise bu sinyaller üç farklı sinyal iletim yolağını aktive ederler; kalsiyum-kalsinörin yolu, renin anjiotensin sistemi - mitojenle aktive protein (Mitogen Activated Protein, MAP) kinaz yolu ve nükleer faktör KB yolu (16). Bu yolların aktivasyonu ile ise önce aktif T hücrelerin nükleer faktörü (NFAT), aktive edici protein 1 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna sonrasında ise sonuç olarak CD154, interlökin 2 reseptörü, interlokin ekspresyonunu artırır. IL-2 ve IL-15 gibi sitokinler de 3. sinyali oluşturacak, hücre proliferasyonu için kilit önemdeki, rapamisinin hedefi (Target of Rapamycin, TOR) yolağını uyarır. Ek olarak lenfositler replikasyon için inosin monofosfat dehidrogenaz, dihidroorarat dehidrogenaz enzimleri tarafından düzenlenen pürin ve pirimidin sentezine ihtiyaç duyarlar.

Proliferasyon ve farklılaşma sonrası çok sayıda efektör T hücreleri ortaya çıkar. B hücreleri dalağın kırmızı pulpası (17) veya transplant dokusu (18) gibi lenfoid folliküller veya extrafoliküler bölgelerde antijenlerin antijen reseptörlerine bağlanması ile aktifleşirler. Böylece günler içinde immun cevap efektör T hücreleri ve antikorlar gibi rejeksiyonda görev alan ajanların oluşumunu sağlar.

Lenfoid organlardan kopan T hücreleri inflamatuvar cevabı yönetmek üzere transplante dokuyu infiltre ederler. T hücre aracılı rejeksiyonda greft; efektör T hücreleri, aktive makrofajlar, B hücreleri ve plazma hücreleri tarafından infiltre edilir. Kemokin ekspresyonu artar, kapiller geçirgenlik ve ekstraselüler matrix bozulur. Sonuçta parankimal fonksiyonlar kötüleşir ve T hücre aracılı rejeksiyonun diagnostik bulguları olan böbrek tübüllerinin (tubulit) ve küçük arterlerin intima tabakasının mononükleer hücreler tarafından istila edilmesi (arterit) görülür. Bu arada T lenfositler tarafından aktive edilen makrofajlar gecikmiş tip hipersensitif reaksiyonlarda görev alır. Ancak hasar antijen spesifiktir.

B hücrelerinin ve antikorların rejeksiyon sürecindeki önemi dramatik olarak hiperakut rejeksiyonun seyri sırasında ortaya çıkar. Hiperakut rejeksiyon özellikle öncesinde transplantasyon, kan transfüzyonu veya gebelik öyküsü olan hastalarda buna bağlı olarak ABO kan grubu antijenlerine veya allojenik MHC moleküllerine karşı sensitize olmaları nedeni ile transplantasyondan sonraki ilk 24 saat içerisinde görülür. Günümüzde bu tür reaksiyonlar renal transplantasyon öncesi ABO grup tayini ve antikorların taranması için cross match testleri yoğun olarak kullanıldığı için nadiren görülür. Bununla birlikte cross match testi ile belirlenemeyen düşük düzeydeki antikorlar ve hafıza B hücrelerinin reaktivasyonuna bağlı olduğu kabul edilen bazı antikor aracılı rejeksiyon atakları ilk 24 saatten sonrada görülebilir. Antikor aracılı rejeksiyon çoğunlukla hücresel rejeksiyon ile kombine olarak karşımıza çıkar. Selüler komponente daha çok T hücreleri aracılık eder. T hücreleri B hücrelerini aktive ederek B hücrelerinin antikor üretmelerine ve greft hasarlanmasına katkıda bulunmuş olurlar. Rejeksiyonun antikor komponenti en iyi biyopsi örneklerinde bir kompleman proteini olan C4d ün varlığının tespit edilmesi ile tanınır. Antikorlar ayrıca kronik rejeksiyondada önemli bir rol oynar. Hem akut hemde kronik antikor aracılı rejeksiyon B hücresi spesifik markerı olan CD20'yi hedef alan ajanlarla tedavi edilebilirler (173).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINA BAĞLI METABOLİK KEMİK HASTALIĞI

Metabolik kemik hastalığı kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen mineral metabolizma hastalıkları spektrumunun bir parçasıdır. Sık görülen komplikasyonlardan biridir. Kalsiyum ve fosfor homeostazının sağlanması için kritik öneme sahip kontrol mekanizmalarındaki değişiklikler kronik böbrek hastalığının daha ilk dönemlerinde başlar ve böbrek yetmezliğinin derecesi arttıkça bu kompanzasyon mekanizmaları klinik olarak önemli hale gelir.

Metabolik kemik hastalığının sadece kemiklerle ilgili olduğunu düşünmek yanıltıcıdır çünkü aslında bu tablo mineral metabolizma bozukluklarının damarlar gibi birçok dokuda meydana getirdiği düzensizliklerin sadece bir tanesidir. Bu geniş spektrumu tarif etmek için renal osteodistrofi veya renal kemik hastalığı gibi kısıtlayıcı terimler yerine KBH-mineral ve kemik hastalığı ifadesini kullanmak daha doğru olacaktır.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı mineral ve kemik hastalıkları klinik olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilir;

- ❖ Kalsiyum, fosfor, parathormon ve D vitamini metabolizmasındaki anormallikler
- ❖ Kemik döngüsünde, mineralizasyonunda, hacminde, lineer büyümesinde, dayanıklılığında bozukluklar
- ❖ Vasküler veya yumuşak doku kalsifikasyonları(19)

Kronik böbrek hastalığında kemik anomalileri; yüksek parathormon seviyelerinin kemik üzerindeki etkilerine bağlı olarak yüksek döngülü kemik hastalığı, düşük kemik döngüsü ile karakterize dinamik kemik hastalığı, mineralizasyon defektlerine bağlı osteomalazi ve birden fazla tipin morfolojik özelliklerinin görüldüğü miks tip renal osteodistrofi olmak üzere sınıflandırılabilir

Kronik Böbrek Hastalığında Metabolik Kemik Hastalığı Patogenezi

Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı sekonder hiperparatiroidizimin bir sonucudur. Kronik böbrek hastalığının erken dönmlerinde paratiroid hiperlazisi geliştiği ve serum parathormon düzeylerinin arttığı uzun süredir bilinmektedir (20, 21). Parathormon bezindeki aktivite artışının fosfor retansiyonu, hipokalsemi, iskelet sisteminde parathormon direnci, kalsitriol eksikliği ve parathormon bezindeki fonksiyonel değişiklikler gibi bir çok nedeni vardır.

Sekonder hiperparatiroidizm patogenezinde en önemli faktörün fosfor retansiyonu olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır (22, 23). Glomerül filtrasyon oranındaki azalma ile birlikte fosfor retansiyonu sonrasında da hipokalsemi gelişir. Bu değişikliklere cevaben serum parathormon düzeyleri artarak serum fosfor ve kalsiyum seviyelerini normal düzeye getirir. Sonraki süreçte de kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal düzeylerde kalması için serum parathormon düzeylerinin yüksek kalmasına ihtiyaç duyulur (24). Bu bilgilere paralel olarak yapılan çalışmalarda yüksek fosforlu diyetin hiperparatiroidizm ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Dahada fazlası diyetle fosfor kontrolü ile belirli glomerül filtrasyon oranı aralıklarında hiperparatiroidizm başarılı bir şekilde engellenmiştir (25). Hiperparatiroidizm patogenezinde önemli bir faktör olduğu bilinen hiperfosfateminin bu etkisini nasıl gerçekleştirdiği konusu ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Normal insanlarda oral fosfor yüklenmesi serum fosfor seviyelerinin artışına, ionize kalsiyum seviyelerinde azalmaya ve parathormon seviyelerinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir. Ancak parathormon seviyeleri önceden yüksek seyreden böbrek yetmezliğinin erken döneminde olan hastalarda bile hiperfosfatemi ve fosfor yüklenmesi sonrası görülen hipokalsemi oluşmamaktadır (26, 27). Hipokalseminin kalsiyumdan zengin diyetle engellendiği çalışmalarda buna rağmen hiperparatiroidizm geliştiği bildirilmiştir. Sonuç olarak hipokalseminin hiperparatiroidizm gelişimi sürecinde esansiyel bir faktör olmadığı düşünülebilir.

Kalsitriolün fosfor tarafından kontrol edildiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Fosfor retansiyonu serum kalsitriol seviyelerinin düşmesine neden olur (28). Serum kalsitriol düzeylerinin normal seviyelerin altına düşmeyecek şekilde replase edilmesinin hiperparatiroidizm gelişimini engellediği gösterilmiştir (29). Bu

mekanizma potansiyel olarak hiperparatiroidizm tedavisinde fosfor kısıtlamasının faydalı olmasını açıklar. Çünkü düşük fosforlu diyet kalsitriol üretimini arttıracaktır.

Deneyisel çalışmalarda fosforun kalsiyum ve kalsitriolden bağımsız olarak paratiroid fonksiyonlarını etkilediğinin gösterilmesi ile birlikte fosforun bu tür etkileri direkt olarak gösterdiği düşüncesi hakim olmuştur. Çalışmalarda bu düşünce ile paralel olarak ekstraselüler fosfor konsantrasyonlarındaki değişimin ionize kalsiyum düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın parathormon konsantrasyonunda artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir (30, 31). Ancak hala serum fosfor düzeylerinin parathormon salınımı üzerine etkilerini hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte fosforun parathormon sekresyonunu artırıcı etkisini transkripsiyon sonrası dönemde gösterdiği ve parathormon mRNA stabilizasyonunun fosfor tarafından kontrol edildiği tespit edilmiştir. (32). Ek olarak çalışmalarda yüksek ekstraselüler fosfor konsantrasyonlarının parathormon bezinde araşidonik asid sentezini azalttığı ve bu etkinin de parathormon sekresyonunda artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

Fosforun ayrıca paratiroid bezi hiperplazisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde yüksek fosforlu diyetin paratiroid bezinde büyüme ile sonuçlandığı, tam tersine fosfor kısıtlamasını ise paratiroid bezindeki hiperplazi gelişimini engellediği gösterilmiştir (34, 35). Fosforun parathormon bezinin büyümesi ile ilişkili etkileri böbrek yetmezliğinin başlangıcından günler sonra ortaya çıkmaktadır (36). Fosfor kısıtlamasının paratiroid hiperplazisini engelleyici etkisini hücre siklus regülatörü p21 düzeylerini arttırarak gösterdiği düşünülmektedir. Hiperfosfateminin paratiroid bezinde hiperplazi yapıcı etkisini ise farklı bir yolak olan TGF- α konsantrasyonunu arttırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (37, 38, 39). Paratiroid bezindeki artmış TGF- α düzeyi EGF reseptörü ile etkileşime girerek protein kinaz ve siklin-1 yolağı ile hücreyi proliferasyon fazına sokabilir. Sonuç olarak artmış TGF- α ekspresyonu parathormon bezinde hiperplazi ile sonuçlanır.

Kalsitriol sentezinin Azalması:

Kalsitriol primer olarak böbreklerden sentezlenir. Bundan dolayı böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın kalsitriol sentesinde azalma ile ilişkili olması sürpriz değildir. Kronik böbrek yetmezliği ile paralel olarak serum kalsitriol seviyeleri yavaş ve progresif şekilde düşer (40). Aslında parathormonun 1- α hidroksilaz aktivitesini arttırarak serum kalsitriol seviyelerini normale yakın bir düzeyde tutması beklenebilir. Ancak yapılan çalışmalar parathormonun bu beklenen etkisini kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda gösteremediğini tespit etmiştir (41). Bundan dolayı kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsitriol sentezini n azalmasında başka faktörlerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu faktörlerden bir tanesi fosfor retansiyonudur. Hiperfosfatemide böbrekteki 1- α hidroksilaz aktivasyonunu baskılayarak kalsitriol sentezinin azalmasına katkıda bulunur (42). Bir diğer faktör ise üremide serum düzeylerinin arttığı tespit edilen ve kalsitriol sentezini inhibe eden FGF-23 tür (fibroblast growth factor-23) (43). FGF-23 diyetle alınan fosfor miktarı ve serum fosfor düzeyi ile regüle edilen ve renal fosfor atılımını kontrol ederek fosfor homeostazının devamını sağlayan bir hormondur. Ayrıca hiperfosfateminin hiperparatiroidizm üzerine olan etkilerine aracılık ettiğine inanılmaktadır (44).

Kalsitriol sentezinin azalması ile ilgili olarak son yıllarda üzerinde durulan bir diğer hipotez ise D vitamininin depo formu olan 25-hidroksivitamin D nin böbreklere yeteri kadar ulaşamamasıdır. Normal şartlar altında 25 hidroksi D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein ile bağlanarak glomerüler filtrasyona uğrar. Proksimal tubulde megalini de içine alan bir reseptör kompleksi aracılığı ile hücre içine alınarak 1- α hidroksilaz enzimi ile karşılaşması sağlanır. Kronik böbrek hastalığı sürecinde ise glomerüler filtrasyon oranı azalacağından 1- α hidroksilaz enzimi ile karşılaşacak 25-hidroksivitamin D miktarı azalacaktır. Ek olarak kronik böbrek yetmezliği hastalarının büyük kısmında görülen proteinüri nedeni ile 25-hidroksivitamin D-bağlayıcı protein kompleksinin idrarla atılımı artabilir (45). Sonuç olarak 1- α hidroksilaz enziminin substratı olan 25-hidroksivitamin D miktarı azalacağından artmış kalsitriol ihtiyacı karşılanamayacaktır.

Paratiroid Bezindeki Değişiklikler

Hipokalsemi parathormon sekresyonu ve paratiroid bezi hiperplazisi açısından kuvvetli stimulan bir faktördür. Kalsiyumun parathormon üzerine olan etkilerine kalsiyum sensitize edici reseptörler aracılık eder. Kronik böbrek hastalığında görülen hiperplazik paratiroid bezinde bu reseptörlerin yoğunluğu azalmıştır (46, 47). Kalsiyum sensitize edici reseptörlerin sayısının azalması paratiroid bezinin kalsiyum tarafından uyarılmasını azaltarak parathormon sekresyonunu arttırabilir. Bununla birlikte kalsiyum sensitize edici reseptör ekspresyonu ile bazal parathormon düzeyleri arasındaki ilişki hakkında yeterli veri yoktur. Deneysel hayvan çalışmasında böbrek nakli sonrası paratiroid bezindeki kalsiyum sensitize edici reseptör sayısının az olmasına rağmen parathormon düzeylerinin nakil sonrası normal seviyelere gerilediği gözlenmiştir (48). Ayrıca in vitro çalışmalar parathormon düzeylerinin normalleştirilmesinin kalsiyum sensitize edici reseptörler ile ilişkili olmadığını göstermiştir (49). Bu çalışmaların aksine deneysel hayvan modellerinde kalsiyum sensitize edici reseptörlerin kalsimimetik ajanlarla aktive edilmesinin paratiroid hiperplazisini engellediği bildirilmiştir (50, 51).

Üremik hastalarda paratiroid bezinde değişikliklere neden olan bir diğer faktör dolaşımdaki kalsitriol düzeyinin azalmasıdır. Kalsitriol parathormon sentezinin major regülatörüdür. Parathormon genini transkripsiyon seviyesinde etkileyerek sentezini azaltır (52, 53). Ayrıca başka mekanizmalarda kalsitriol parathormon sentezini değiştirebilir. Barsaklardan kalsiyum emilimini arttırarak gösterdiği indirekt etki dışında; paratiroid bezindeki D vitamini reseptörlerini arttırması, paratiroid bezinin büyümesinin regülasyonu ve kalsiyum sensitize edici reseptörlerinin yoğunluğunu değiştirmesi gibi direkt etkileride vardır. Kronik böbrek hastalığına bağlı paratiroid hiperplazisinde paratiroid bezindeki D vitamini reseptörünün azaldığı gösterilmiştir (54, 55). Kalsitriol uygulandıktan sonra ise paratiroid bezindeki kalsiyum sensitize edici reseptör ve D vitamini reseptörlerinde artış meydana gelmiştir. Bu etkilerine ek olarak kalsitriolün parathormon bez hacmi ile ilgili etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Kalsitriol bu etkisini siklin bağımlı kinaz inhibitör p21 i uyararak gösterir.

Parathormona Karşı İskelet Direnci

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda parathormona karşı azalmış kalsemik cevap veya uyarılmış hipokalseminin normale dönmesinin gecikmesi iskelet direncinden kaynaklanmaktadır. İskelet direnci hiperparatiroidizm gelişimine katkıda bulunur. Fosfor retansiyonu (56), kalsitriol seviyesinde azalma (57, 58), parathormon reseptör miktarında azalma (59, 60) gibi nedenlerden dolayı direnç oluşabilir.

Düşük Döngülü Kemik Hastalığı

Düşük döngülü kemik hastalığı özellikle diyalize giren hastalarda kemik formasyonun yavaşlaması ile karakterize bir tablodur. Bazı vakalarda çok düşük oluşum hızına kemik mineralizasyonunda defekt yani osteomalazi eşlik eder. Osteomalazi daha çok alüminyum kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar. Özellikle son dönemlerde alüminyumdan bağımsız fosfor bağlayıcıların sıkça kullanılmasından dolayı osteomalazik lezyon görülme sıklığı azalmıştır (61). Adinamik kemik hastalığı görülme sıklığı ise artmaktadır (62). Hatta diyalize girmeyen bazı hastalarda bile adinamik kemik hastalığı bildirilmiştir (63, 64). Adinamik kemik hastalığının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bazı faktörlerin suçlu olabileceği düşünülmektedir (65)

Hastalarda yüksek kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların kullanılması, yüksek kalsiyum konsantrasyonları içeren diyalizatlar, potent D vitamini preparatları hipoparatiroidizm gelişmesi için zemin hazırlar. Ayrıca yaşlı hastalarda sık görülen postmenapozal osteoporoz veya osteopeni zemininden de adinamik kemik hastalığı gelişebilir. Bundan dolayı yaş da adinamik kemik hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Üremik ortamda dolaşımdaki konsantrasyonu artan osteoprotegerin, N terminal kısmı kesilmiş parathormon fragmanları, tanımlanamamış üremik toksinler,

asidoz yine kemik oluşum hızını azaltabilir. Ek olarak azalmış parathormon reseptör ekspresyonu, büyüme faktörleri ve sitokin konsantrasyonlarındaki değişiklikler ve malnutrisyonun dinamik kemik hastalığında rol oynayan diğer faktörler olabileceği düşünölmektedir.

Metabolik Kemik Hastalığında Bulgular

Kronik böbrek hastalığında metabolik kemik hastalığı sık olarak asemptomatiktir. Bulgu veren hastalarda ise bulgular genellikle geğ dönemde ortaya çıkar. Nonspesifik ağrı, eklem hareket kısıtlılığı, spontan tendon rüptürü, kırığa yatkınlık ve proksimal kas güçsüzlüğü şeklinde semptom verebilir. Bu bulgular hem yüksek döngölü kemik hastalığında hem de düşük döngölü kemik hastalığında benzer olarak görölebilir. Fakat asemptomatik seyreden hastalarda bulgularla seyreden hastalar kadar metabolik kemik hastalığından ağır etkilenebilir. Çünkü metabolik kemik hastalığının özellikle iskelet sistemi dışındaki komplikasyonları da mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda vasküler, cilt kalsifikasyonları görölebilir, kalsifikasyon gelişebilir. Kardiyovasküler kalsifikasyon oldukça sıktır ve kronik böbrek yetmezliği hastaları için önemlidir. Kardiyovasküler kalsifikasyon gelişen ve hızlı ilerleyen hastalarda mortalite ve morbidite yönünden sonuçlar daha kötü olmaktadır. Metabolik kemik hastalıkları ve bununla ilişkili mineralizasyon bozuklukları kalsifikasyona katkıda bulunur. Yapılan tüm temel ve klinik çalışma sonuçları kemik mineralizasyonu ve vasküler kalsifikasyon arasında ters ilişki olduğuna işaret etmektedir.

Ek olarak yeni çalışmalar vasküler kalsifikasyonun aktif, kontrollü bir süreç olduğunu ve kemik mineralizasyonu ile benzerlikler gösterdiğini düşöndörmektedir. Normal damar duvarı matrix G1a proteini gibi kalsifikasyonu inhibe eden proteinler eksprese eder. Ek olarak başka dokulardan sentezlenerek dolaşıma salınan fetuin-A

gibi proteinler yumuşak doku kalsifikasyonunu sistemik olarak engellerler. Bununla birlikte bu proteinlerdeki değişimler vasküler düz kas hücrelerinin osteo/kondritik hücrelerine transformasyonunu uyarırlar. Bu transformasyon kalsifikasyon gelişimini kolaylaştırır.

Metabolik Kemik Hastalığının Tedavisi

Kronik böbrek yetmezliğinde metabolik kemik hastalığının takip amaçları serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal veya normale yakın düzeylerde tutulması, iskelet dışı kalsifikasyonların engellenmesi, paratiroid fonksiyonlarının takip edilerek hiperparatiroidinin tedavi edilmesi ve/veya hiperplazi gelişiminin engellenmesini kapsar. Klinik uygulamada metabolik kemik hastalıklarının engellenmesi ve yönetimi için verilen çabaların merkezini kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinden itibaren hastaların takibi ve kronik böbrek hastalığının evresine göre değerlendirilerek tedavi edilmesi oluşturur. Glomerüler filtrasyon oranı azaldığında ve kalsiyum –fosfor hemostazında bozulma olduğunda parathormon düzeyleri değerlendirilmelidir. Parathormon yüksek bulunduğunda ise D vitamini düzeyleri değerlendirilmeli ve gerekli ise tedavi edilmelidir. Yeni yapılan çalışmalar kronik böbrek yetmezliği olan hastaların büyük kısmında 25-hidroksi D vitamini eksikliği olduğunu ortaya koymuştur (65). Güncel kaynaklar bu eksikliğin 25 hidroksivitamin D düzeyleri 30ng/ml nin üzerinde olacak şekilde D vitamini preparatları ile düzeltilmesini önermektedirler. 25 hidroksi D vitamini eksikliğin düzeltilmesinin hiperparatiroidizmin engellenmesi ile ilişkili olarak klinik etkinliği gösterilmiştir. Diyet ile alınan fosforun kısıtlanması erken dönem böbrek yetmezliğinde sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesinde faydalı olabilir. Ancak malnutrisyondan kaçınılmalıdır. Başarılı olduğu gösterilen diğer önlemler ise; fosfor bağlayıcıların ve kalsitriol gibi vitamin D sterollerinin kullanılması (66), alfa-kalsisidol (67) ve dokserkalsiferol (68) gibi vitamin D prohormonlarının kullanılması ve vitamin D analogu olan parakalsitol (69) kullanılmasıdır. Ayrıca yüksek kalsiyum yükünün vasküler kalsifikasyon gelişme riskini arttırabileceği endişesi nedeni ile diyalize giren hastalarda kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcıların kullanımının sınırlandırılması önerilmektedir. Sevalemer ve lanthanum karbonat son dönemde kullanıma giren etkili

fosfor bağlayıcılarıdır. Kalsiyum içermedikleri için hiperfosfatemisi olan hastalarda dışarıdan kalsiyum olmadan etkin fosfor kontrolü sağlamada yardımcı olabilirler.

İlerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif D vitamini kullanımı hiperparatiroidizmin kontrolünde kullanışlı olabilir. Kalsitriol ün oral ve intravenöz formları mevcuttur. Etkin bir ajandır. Ancak teropatik aralığı dardır. Diğer D vitaminleri olan 1- α -hidroksi D2 vitamini ve 1- α -hidroksi D3 vitamini prohormon olarak üretilmiştirler. Bu ajanlar karaciğerde 25- α hidroksilasyona uğrayarak 1-25 dihidroksivitaminD3 ve 1-25 dihidroksivitaminD2'ye dönüşürler. Teropatik aralıkta kalsiyum ve fosfor artış oranında bu iki prohormon arasında çok az bir farklılık tespit edilmiştir. Yüksek dozlarda vitamin D2 daha az toksiktir (70, 71).

Diğer bir tedavi yaklaşımı ise parathormon supresyonu açısından daha spesifik olan ve yan etkileri azaltılmış vitamin D analoglarıdır. Bu ajanlardan özellikle 19-nor-1,25-dihidroksivitamin Amerikada yoğun olarak kullanılmış ve doğal kalsitriole göre hem toksisitesinin daha az hemde daha etkili olduğu bulunmuştur (72). Başlangıçta sadece hemodiyaliz hastalarında kullanılan intravenöz formu mevcutken sonrasında çıkan oral formunda evre 3-4 böbrek yetmezliği olan hastalarda etkili ve yan etkisinin daha az olduğu görülmüştür (69). D vitamini analoglarının değerlendirildiği hayvan çalışmalarında çeşitli vitamin D analoglarının kalsiyum ve fosfor emilimine ve vasküler kalsifikasyon üzerine olan etkilerinin birbirinden anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir. Ancak vitamin D analoglarının hastalardaki etkilerinin birbiri ile kıyaslandığı çalışmalar yoktur (73, 74).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında vitamin D preparatları kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre sağkalımının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (73, 75). Bu durum ile ilgili mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte sağkalımdaki artışın vitamin D nin klasik olmayan etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer olarak kalsitriol ve parakalsitol ile tedavi edilen hastaların karşılaştırıldığı çalışmada parakalsitolünde sağkalım üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (76).

Kalsimimetik ajan olan sinekalsetin son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda parathormon düzeylerinin kontrolünde faydalı olduğu gösterilmiştir (77, 78). Kalsiyum sensitize edici reseptörlerin allosterik aktivatörü olan sinekalsetin serum kalsiyumunu düşürücü etkisi mevcuttur, böylece serum kalsiyumunu hedefler düzeylerde tutulmasına yardımcı olur. Sinekalsetin ayrıca serum fosforunu azaltıcı etkisi de vardır. Bu tedavi özellikle serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normalin üzerinde olan ve D vitamini kullanımının sakıncalı olabileceği hastalarda işe yarıyabilir. Ayrıca sinekalset diğer tedavilerle kombine olarak da kullanılabilir.

CKD-EPI FORMÜLÜ

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, genel sağlık durumunun değerlendirilmesi, semptomların ayırt edilebilmesi, böbreklerden itrah edilen ilaçların doz ayarlarının yapılması, invaziv tanısal veya tedavi edici prosedürlere hazırlanılması, akut ve kronik böbrek yetmezliklerinin taranması, araştırılması ve takibi için gereklidir. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en değerli yöntem glomerüler filtrasyon oranının hesaplanmasıdır. Glomeruler filtrasyon oranının hesaplanmasında güçlükler olduğu için GFR yi kreatinin, yaş, ırk, cinsiyet ve vucut ölçüsü bilgilerini kullanarak hesaplayan çeşitli formuller bulunmuştur (79, 80). Bu formullerden bir tanesinde dünya çapında geçerlilik kazanan ve çoğu laboratuvarlarda kreatinin ölçülen hastalarda direk hesaplanan MDRD formülüdür (81, 82, 83). MDRD formulu aynı zamanda kronik böbrek hastalığı prevalansını belirlemek için epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır(84). Ne yazık ki MDRD formülünde kısıtlamaları mevcuttur. Bunların en önemlisi MDRD formülünün yüksek GFR li hastaların GFR lerini daha düşük hesaplanmasıdır. Dolayısı ile kronik böbrek hastalığı taramasında yanlış pozitiflik oranı artacaktır. Bundan dolayı GFR si 60 ml/min/1.73 m² altındaki hastalarda MDRD gibi doğru sonuçlar verecek ve GFR si 60 ml/min/1.73 m² nin üzerinde olan hastalarda ise MDRD den daha doğru sonuçların alınabileceği formüllere ihtiyaç duyulmuştur. Bundan dolayı 2009 yılında Levey ve arkadaşları tarafından yeni bir formül olan CKD-EPI yayınlanmıştır. CKD-EPI 10

büyük çalışmanın hasta bilgileri kullanılarak, istatistiksel hesaplamalar sonrası ortaya çıkarılmıştır.

CKD-EPI formülünün GFR hesaplanırken daha doğru sonuçlar vereceği ve tahmini kronik böbrek hastalığı prevalansı hakkında daha doğru veriler sağlanmasında yardımcı olacağı düşünülmektedir. Tahmin edilen GFR ler karşılaştırıldığında CKD-EPI formülü ile hesaplanan GFR ortancasının MDRD formülüne oranla 9.5 ml/min/ 1.73 m² daha düşük olarak tespit edilmiştir. Ek olarak CKD –epi formülü ile hesaplanan kronik böbrek hastalığı prevalansı MDRD formülüne göre %1.6 daha düşük bulunmuştur. Yaşlılarda, kadınlarda ve beyazlarda MDRD formülü ile böbrek hastalığı prevalansının yüksek olması ve bu gruplarda buna karşılık gelen tedavi oranlarının düşük olması MDRD formülünün kullanımı ile ilgili endişeleri arttırmıştır(85, 86). CKD-EPI kullanıldığında ise kadınlar ve beyazlarda prevalans azalırken yaşlılarda prevalans yüksek kalmaktadır(87, 88).

BÖBREK NAKLİ VE METABOLİK KEMİK HASTALIĞI

Renal transplantasyon üriner fosfat ve β 2-mikroglobulin atılımını ve renal kalsitriol üretimini normalleştirerek kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişen bir çok kemik ve mineral metabolizma bozukluğunun geriye dönüşümünü sağlar (89, 90, 91, 92, 93).

- Plasma fosfat konsantrasyonu normal seviyelere geriler
- Plasma parathormon seviyelerinde düşüş gözlemlenir
- Kemik rezorpsiyonunda azalma olur, buna bağlı olarak plazma alkalin fosfataz seviyeleri düşer.
- Hiperfosfateminin düzelmesi ile birlikte kalsiyum-fosfor depositlerinin oluşumu belirgin olarak azalır.
- Alüminyum toksisitesine bağlı gelişen kemik hastalığında iyileşmeler gözlemlenebilir.
- Amiloid osteodistrofinin ilerlemesi engellenebilir.

Bununla birlikte böbrek transplantasyonu sonrası kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen kemik hastalığı ve mineral metabolizma bozuklukları sıklıkla tam olarak geriye dönmez.

Hiperparatiroidizm, alüminyum ve β 2-mikroglobulin birikimi ve diyabetik kemik hastalığı renal transplantasyon sonrası devam edebilen primer bozukluklardır (94). Ek olarak transplant hastalarında osteopeni ve osteonekroz uzun dönem morbiditenin önemli nedenlerindendir.

PERSİSTAN HİPERPARATİROİDİZİM VE HİPERKALSEMİ

Persistan hiperparatiroidizm renal transplant hastalarında sık olarak görülmektedir. Bazı yayınlara göre persistan hiperparatiroidizm sıklığı %30-50 arasında değişmektedir (95). Transplantasyon öncesi dönemde diyaliz süresinin uzunluğu ve paratiroid bezinin büyüklüğü posttransplant dönemde persistan hiperparatiroidizm görülme oranı ile yakından ilişkilidir. Posttransplant dönemde paratiroid bezinin büyüklüğünde gerileme olmasına rağmen normal boyutlara erişilmesi paratiroid hiperplazisinin şiddetine göre aylar bazen yıllar sürebilir (91, 92, 96, 97).

Persistan hiperparatiroidiye katkıda bulunan bir diğer faktör ise vitamin D reseptör miktarının az olduğu bölgelerde görülen monoklonal hücrelerdeki büyümeye (98, 99) bağlı olarak gelişen nodüler transformasyondur. Bu tabloda monoklonal hücrelerin aksine poliklonal hücreler giderek regresyona uğrar ve takip eden süreç paratiroid adenomu gelişimi ile sonuçlanabilir (100). Posttransplant dönemde görülen hiperkalseminin en sık nedeni persistan hiperparatiroidizmdir.

POSTTRANSPLANT HİPERKALSEMİ

Posttransplant hiperkalsemi görölme sıklığı oldukça değişkendir (<%5- >%50) (101-108).Bu değişkenliğin, önceki çalışmalarda bilgileri değerlendirilen hastaların pretransplant dönemde sekonder hiperparatiroidizme yönelik tedavilerinin efektif olmamasına, yapılan çalışmaların retrospektif olmasına ve hasta sayılarının az olmasına ve çalışmalarda kullanılan kalsiyum değerlerininin transplantasyon sonrası farklı zamanlarda alınmış olmasından kaynaklandığı düşünölmektedir) (109).

Transplantasyon sonrası dönemde görölen hiperkalseminin üzerinde en fazla durulan nedeni nakil sonrası persiste eden sekonder hiperparatiroidizmdir) (107, 110). Özellikle transplantasyon öncesi, üremik dönemde ciddi sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda nakil sonrası dönemde hiperparatiroidizm bulguları devam etmektedir. Ayrıca ciddi sekonder hiperparatiroidizmin paratiroid bez hiperplazisinin nodüler formu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Paratiroid hiperplazisinin diğer tiplerine göre nodüler form olan hastalarda üremik ortam düzeltildiğinde spontan regresyon daha az oranda görölür (107, 111). Bu durum, transplantasyon sonrası üreminin, hiperfosfateminin ve kemik hücrelerinin parathormon ve vitamin D ye karşı duyarlılığının düzelmiş olmasına rağmen hiperkalseminin niçin yüksek serum parathormon düzeyleri ile indöklendiğini açıklar. (112). Bununla birlikte posttransplant hiperkalsemi gelişiminde tek etken artmış PTH ilişkili kemik rezorpsiyonu değildir. Transplantasyon sonrası kemik biyopsi örneklerinin incelenerek iskelet sisteminin yapısının değerlendirildiği çalışmada hiperkalseminin adinamik kemik hastalığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (112).

Hiperkalseminin diğer bir nedeni ise renal tubuler kalsitonin sentezinin artmasına bağlı olarak dolaşımdaki kalsitriol düzeyinin artmasıdır. Sonuç olarak kalsitriol ün kemik ve intestinal etkilerine bağlı olarak serum kalsiyum düzeyi artar (113).

FGF-23 1- α -hidroksilaz aktivitesinin önemli bir inhibitörüdür. Üremik ortamda serum FGF-23 düzeyi artarken postransplant dönemde giderek düşer ve birkaç ay içerisinde normal değerlerine ulaşır (114, 115). Özellikle Vitamin D desteği verilen hastalarda FGF-23 düzeylerinin düşmesi ile birlikte hiperkalsemi gelişebilir.

İmmün supresif ajanların posttransplant hiperkalsemi ile ilişkisinin olup olmadığı henüz tam açığa kavuşturulamamıştır. Kortikosteroidlerin kalsiüretik etki, osteoblast apoptozunun indüklenmesi gibi kalsiyum metabolizması üzerinde etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ancak bu etkiler daha çok hipokalsemi yapma yönündedir (116). Bir diğer immünsupresif ajan olan siklosporinin kemik rezorpsiyonunu artırarak hiperkalsemi gelişimine yatkınlık yarattığını düşündürecek bulgular mevcut olsada bu konudaki bilgiler yeterli değildir (117). Bir diğer çalışmada ise transplantasyon hastalarında rapamisin kullanımı ile persistan hiperkalsemi gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve rapamisin kullanan hastalarda hiperkalsemi ile ilişkili persistan hiperparatiroidizm gelişme riskinin daha fazla olduğunu düşündürecek bulgular elde edilmiştir (118).

Transplantasyon sonrası görülen hiperkalsemi gelişiminde rol oynayan mekanizmalar değerlendirildiğinde hiperkalsemi gelişimine en fazla katkıda bulunan faktörlerin; üremik dönemde görülen mineral metabolizma bozuklukları ve bununla ilişkili olarak gelişen hiperparatiroidizmin şiddeti olduğu görülmektedir. Özellikle transplantasyon öncesi üremik dönemde kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişen kemik-mineral hastalıklarına karşı uygulanan tedavi yöntemleri ve bu tedavilerin başarısının transplantasyon sonrası görülen persistan hiperparatiroidi ve hiperkalsemi gelişme riski ile yakından ilişkili olacağı düşünülmektedir.

Yapılan bir dizi deneysel çalışma hiperkalseminin değişik mekanizmalarla renal hasara neden olabileceğini göstermiştir. Hayvan modellerinde üç tip kalsiyum ilişkili böbrek hasarı tarif edilmiştir;

- ❖ Makroskopik nefrokalsinozis; hem renal papilla hemde üriner sistemde kalsiyum tuzlarının çökmesi ile karakterizedir. Ultrason ve /veya diğer radyolojik incelemelerle tespit edilebilir.
- ❖ Mikroskopik nefrokalsinozis; Daha küçük kalsiyum depozitlerinin tubuler hücreler ve/veya intersisyal alanda görülmesi ile karakterizedir. Mikroskopik düzeyde inceleme ile varlığı tespit edilebilir
- ❖ Kimyasal nefrokalsinozis; Hiperkalsemi varlığında, spesifik olmayan morfolojik ve/veya fonksiyonel hücre değişikliklerini ifade eder. Bu değişiklikler genellikle kalsiyum seviyelerinin normale gelmesi ile düzelirler. Bu tip renal hasar, hiperkalseminin; vazokonstriksiyon, artmış natriürez, diürez, çok sayıda enzim, sitokin ve büyüme faktörlerinin aktivasyonu gibi hemodinamik ve biyokimyasal etkilerine bağlanmaktadır(119, 120).

Hiperkalseminin Kardiyovasküler Etkileri: Ekstraselüler ortamdaki kalsiyum düzeylerindeki akut değişiklikler intraselüler kalsiyum düzeylerini etkiler. Kardiyomyositler ve vasküler düz kas hücrelerinin kontraksiyon ve relaksiyon fonksiyonlarının düzenlenmesinde intraselüler kalsiyum düzeyleri önemli rol oynar (121-123). Diğer taraftan sağlıklı bireylerde veya transplantasyon hastalarında serum kalsiyum seviyelerindeki kronik değişikliklerin özellikle hiperkalseminin kardiyovasküler etkileri konusunda yeterli bilgi yoktur. Bununla birlikte süregelen hiperkalseminin vasküler kalsifikasyon gibi bir çok kardiyovasküler komplikasyonda negatif etkisi olduğuna inanılması için makul nedenler vardır. Vasküler kalsifikasyon üremik dönemdeki kadar yoğun olmasada transplantasyon sonrasında da sıklıkla artış gösterme eğilimindedir (124-127) Kupila ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transplantasyon hastalarında transplantasyon sonrası aortik kalsifikasyonların durumu değerlendirildiğinde hastaların %30 da kalsifikasyonda artış olduğu tespit edilmiştir (128). Daha önemlisi ise vasküler kalsifikasyonda artış gözlenen hastalar artış olmayan hastalarla karşılaştırıldığında serum kalsiyum seviyelerinin belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte tek başına bu bilgi hiperkalseminin negatif kardiyovasküler etkileri konusunda kanıt olarak gösterilemez. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hiperkalseminin Hematolojik Etkileri

Transplantasyon sonrasında sıklıkla hastaların kırmızı kan hücreleri ve hemoglobin değerlerinde artış olduğu gözlemlenmektedir (129). Fonksiyonel greftin eritropoetin sentezlemesi sonrası serum eritropoetin seviyeleri normal değerlerine gelir. Üremik ortamın düzelmesi ile birlikte eritropoetine iyi cevap veren kemik iliği varlığında hastaların hemoglobin değerleri yükselir ve sonuç olarak eritrositoz görülebilir.

Yapılan çalışmalarda renin-anjiyotensin sisteminin eritropoetin sentezini arttırdığı gösterildiğinden beri, RAS sisteminin potansiyel patojenik faktörlerden biri olduğu savunulmaktadır. Dahada fazlası ACE inhibitörü ARB kullanımının posttransplant eritrositoz kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (130, 131). Son dönemde elde edilen veriler serum kalsiyum düzeylerinin RAS aracılı eritrositoz gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte henüz posttransplant hiperkalsemi düzeltildiğinde posttransplant eritrositozun tedavi edileceğine dair bir kanıt yoktur (109).

Gastrointestinal Etkiler

Özellikle kanserlerin terminal dönemlerinde görülen hiperkalsemilerde pankreatik hasar komplikasyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Aynı serum kalsiyum seviyeleri gözlenen transplant hastalarında ise böyle bir etki olup olmadığı açık değildir. Frick ve arkadaşlarının 224 hastanın takip sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada 8 hastada akut pankreatit atağı geliştiği, 20 hastada ise asemptomatik pankreas enzim artışı olduğu tespit edilmiştir (132). Hastalarda panreatit risk faktörleri olan immunsupresif tedavi dozları, viral enfeksiyonlar, alkol tüketimi ve biliyer trakt patolojileri açısından farklılık yoktur. Pankreatit gelişimi açısından risk faktörlerinden sadece hiperkalsemi yönünden anlamlı farklılık mevcuttur. Bununla

birlikte bu konuda Frick ve arkadaşlarının çalışmalarının bulgularının lehine veya aleyhine yapılmış başka çalışma yoktur.

Sonuç olarak transplantasyon sonrası gelişen hiperkalseminin greft fonksiyonlarını ve hasta takip sonuçlarını kötü yönde etkilediği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu negatif etkilerin hiperkalsemi yada posttransplant hiperkalsemi ile yakından ilişkili olan hiperparatiroidemi ile ilişkili olduğunu gösterecek kanıtlar mevcut değildir(109).

TEDAVİ

Transplantasyon hastalarında artmış parathormon düzeyleri ilişkili hiperkalseminin paratiroidektomi açısından endikasyon oluşturabileceği düşünülmüştür. Ancak transplantasyon klinik uygulamalarında kullanılacak ve hangi kalsiyum / parathormon değerlerinde paratiroidektomi uygulanması gerektiğini gösterecek klavuzlar henüz hazırlanmamıştır. Bundan dolayı klinikler arası paratiroidektomi endikasyonları arasında ciddi farklılıklar oluşmaktadır. Ek olarak paratiroidektominin tipi (total, subtotal) üzerinde de fikir birliğine varılamamıştır.

Son dönemde yapılan çalışmaların sonuçlarının yayınlanmasına kadar, paratiroidektominin serum paratiroid ve/veya elektrolit düzeylerindeki ani değişikliklerin tetiklediği hemodinamik ve/veya immunolojik düzensizliklere bağlı olarak greft fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyeceği düşünülmekteydi (133, 134). Ancak yeni yayınların sonuçları aslında paratiroidektomi yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında farklılık olmadığını göstermiştir (135). Bununla birlikte özellikle posttransplant erken dönemlerde bu tür operasyonlar nefrologlar açısından kaygı vericidir. Özellikle bu dönemde klinik bir çok problem ortaya çıkabilir. Bundan dolayı bir çok transplantasyon merkezi pretransplant dönemde bekleme listesindeki hastalara, orta şiddetli hiperparatiroidizmi olsa bile transplantasyon öncesi paratiroidektomi önermektedir (109). Bazı gruplar ise paratiroidektominin yalnızca

şiddetli hiperparatiroidizimi olan hastalar için saklanması gerektiğini savunmaktadırlar. Çünkü özellikle greft fonksiyonları iyi olan hastalarda paratiroid bezindeki hiperplazi gerileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda hipokalsemiye karşı oluşan maksimum parathormon cevabının nakil sonrası 1-6 ay arasında azalmaya başladığını gösterilmiştir (136). Ek olarak transplantasyonlu hastalardan alınan paratiroid bez örnekleri ile üremik hastalardan alınan bez örneklerini karşılaştıran çalışmada nakilli hastaların paratiroid bezinde selüler proliferatif olayların azaldığı ve apoptozisin arttığı bulunmuştur (137). Bu bilgilere dayanılarak ağır hiperparatiroidili hastalarında bile transplantasyon sonrası regresyona uğrayabileceği düşünülebilir. Bu çalışma ile paralel olarak yapılan son çalışmalarda kalsimimetik ajanlarla tedavi edilen posttransplant hiperparatiroidili hastalarda paratiroid bez hacminde küçülme gözlemlenmiştir.

Şu haliyle klinik kullanımdaki tek kalsimimetik ajan olan sinakalset, özellikle sekonder hiperparatiroidilerin ağır formlarının kontrolünde başarı sağlamıştır. Sinakalsetin klinik uygulamaya girmesi ile paratiroidektomi endikasyonları azalmıştır. Bu durum transplantasyon bekleme listesinde olan ve sinakalset tedavisi ile kontrol altında tutulabilen ağır hiperparatiroidizmi olan hastaların paratiroidektomi kararını zorlaştırmaktadır. Ek olarak sinakalsetin transplantasyon hastalarında kullanımının henüz onaylanmamış olması bu konudaki karışıklığı daha da arttırmaktadır.

Diğer taraftan son yıllarda sonuçları açıklanan ve transplantasyon hastalarında sinakalset kullanımının değerlendirildiği çalışmalar posttransplant hiperkalsemi tedavisine yeni bir boyut kazandırmıştır (104, 138). Bu çalışmaların tamamında sinakalsetin serum kalsiyum düzeylerinin düşürülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sinakalset kullanan hastalarda serum fosfor düzeylerinde artış olmuştur (139). Bu sonuç önemlidir, çünkü transplantasyon hastaların görülen hipofosfateminin posttransplant iskelet sistemi rahatsızlıkları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan çalışmalarda sinakalset kullanımı sonrası serum parathormon düzeylerindeki değişimler ile ilgili sonuçlar birbirinden oldukça farklıdır. Çalışmaların bir kısmında parathormon düzeylerinde anlamlı değişiklik olmazken (140) diğer çalışmalarda parathormon düzeylerinde %40-50 oranında azalma olduğu gözlemlenmiştir (104,

141, 142). Aynı çalışmalarda serum parathormon düzeylerine ek olarak sinekalset kullanan hastalarda üriner kalsiyum atılımları karşılaştırılmıştır. Hastalarda idrar kalsiyum atılımı bazı çalışmalarda artmış bulunurken, bazı çalışmalarda değişmemiş, diğerlerinde ise idrar kalsiyum atılımı azalmış olarak bulunmuştur. Bu çelişkili sonuçların nedeninin idrar klasiyumunun değişik dönemlerde çalışılmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tedavinin erken dönemlerinde serum kalsiyum düzeyleri yüksek olacağından glomerüler filtrasyona uğrayan kalsiyum miktarı yükselecek dolayısı ile sinekalset aracılığı ile kalsiyumun tubuler reabsorpsiyonu azaldığında kalsiyumun idrarla atılımı artacaktır. Tedaviye devam edildiğinde ise serum kalsiyum düzeyleri azalacağından idrarda kalsiyum atılımı daha az olacaktır (109)

Transplantasyon hastalarında klinisyenlerin üzerinde durduğu diğer bir nokta ise sinekalsetin kalsirik etkisine bağlı olarak nefroklasinozis gelişme riskidir. Transplantasyon hastalarında normal şartlar altında bile nefroklasinozis riski sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. Bundan dolayı nefrokalsinozis riskini arttırabilecek hertürlü metabolik değişiklik klinisyenler tarafından dikkatle izlenmelidir. Yakın zamanda transplantasyon sonrası sinekalset kullananımı sonrası nefrokalsinozis gelişen bir hastanın bildirilmesi bu tür kaygıları arttırmıştır (143). Transplantasyon sonrası nefrokalsinozis gelişimi sinekalset dışında diğer tedavilerinde gözden geçirilmesini gerektirir.

Transplantasyon hastalarında D vitamini eksikliği sık karşılaşılan bir durumdur. Bu hastalarda artmış serum kalsiyum seviyelerine rağmen replasman tedavisinin verilip verilmeyeceği hala tartışmalıdır. Hiperkalsemisi olmayan hastalarda bile vitamin D metabolitleri ile tedavi sonrası hiperkalsemi gelişimi beklenebilir bir durumdur. Ancak yapılan çalışmalarda kolekalsiferol kullanımı sonrası gelişen hiperkalsemi atakları ile ilişkili olumsuz bir olay tespit edilmemiş olması bu konu hakkındaki endişeleri azaltmıştır (144, 145). Buna rağmen vitamin D tedavisi başlanan her hastanın serum kalsiyum seviyelerinin dikkatli bir şekilde takip edilmesi önemlidir.

Transplantasyonda sık kullanılan immunsupresif ajanlar ile sinekalset etkileşimi önemli konulardan birini oluşturur. Yapılan ilk çalışmalarda sinekalset tedavisinin transplantasyon kliniklerinde sık kullanılan immunsupresif ajanlarının plazma düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı veya marjinal etkilerinin olduğunu göstermiştir (146, 147).

Bununla birlikte takip eden çalışmalarda sinekalsetin takrolimusun AUC₀₋₂₄ ünü %14 oranında azalttığını ve siklosporinin nefrotoksik metabolitlerinden biri olan AM19 un vucutta birikimine yatkınlık oluşturduğunu bildirilmiştir (146, 147).

Diyalize girmeyen böbrek hastalarında ve renal transplant hastalarında onaylanmamış olmasına rağmen sinekalset paratiroidektomi yapılamayacak hastalarda paratiroidektomiye alternatif olarak düşünülmektedir. Ancak bu tür hastalarda medikal ve cerrahi tedavilerin fayda/zarar oranlarını değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aluminyum Toksisitesi

Renal transplantasyon yapılan hastalarda aluminyum birikimi hızlı bir şekilde geriler. Osteomalazi aluminyum toksisitesinde sık görülen renal osteodistrofi tipidir. Aluminyum kullanımının azalması ile birlikte bu komplikasyonun görülme sıklığında azalmıştır (94).

Hipofosfatemi

Persistan hipofosfatemi hiperparatiroidizmle ilişkili veya parathormon ilişkisiz mekanizmalar aracılığı ile idrardan fosfor kaybedilmesi sonucunda oluşabilir (148). Bu mekanizmalardan bir tanesi nakil sonrası erken dönemde artmış FGF-23 (fibroblast growth faktör-23) düzeylerine bağlı gelişen hipofosfatemidir. Üremik dönemde artmış olan FGF-23 düzeyleri nakil sonrasında da sebat ederek posttransplant dönemde hipofosfatemin şiddetini artırabilir (148). Bu durum tersiyer hipofosfotonizm olarak adlandırılmıştır.

Fosfor kaybı ve rölatif olarak düşük fosfor seviyeleri nakil sonrası 1 yıl kadar devam edebilir (149). Posttransplant erken dönemin aksine fosfor kaybının bir yıla kadar uzamasının nedeninin artmış FGF-23 düzeyleri ile alakasız olarak hiperparatiroidizm ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bazı yayınlarda hiperparatiroidizm ve artmış FGF-23 düzeylerine ek olarak MTOR inhibitörlerinin hipofosfatemiye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (150).

Tedavi genellikle fosfor desteğini içerir. Ancak persistan hiperparatiroidizmi olan hastalarda fosforun kalsiyum ile bağlanma ve intestinal kalsiyum emilimini azaltma özelliklerinden dolayı hiperparatiroidizm tablosunu ağırlaştırabilir. Dipiridamol hayvan ve insanlarda tubular fosfor emilimini artırarak serum fosfor seviyelerini artırır. Yapılan bir çalışmada böbrek nakli sonrası hipofosfatemik seyreden hastalarda 3 haftalık dipiridamol tedavisinin serum fosfor düzeylerini 1.94 mg/dl ile 2.73 mg/dl aralığında arttırdığı gösterilmiştir (151).

Diyaliz İlişkili Amiloidoz

Diyaliz ilişkili amiloidoz primer olarak β 2-mikroglobulinin dokulara amiloid fibrilleri şeklinde çökmesine bağlı olarak oluşur. Böbrek nakli sonrası semptomları hızlı bir şekilde düzelir. Yeni kistik lezyon oluşumu beklenmez. Nadir olarak oluşmuş olan kistler rezolüsyona uğrayabilir.

Posttransplant Kemik Hastalığı

Osteopeni ve osteonekroz (avasküler kemik nekrozu) renal transplantasyonun uzun dönem morbiditeye neden olan en önemli iki komplikasyonunu oluşturur (90, 152). Üreminin indüklediği persistan kalsiyum metabolizma hastalıkları, immunsupresif tedavi ile ilişkili kazanılmış mineral metabolizma hastalıkları gibi bir çok faktör posttransplant kemik hastalığı gelişimine katkıda bulunur. Bu durum hem artmış hem de azalmış serum parathormon düzeyleri zemininde gelişebilir.

Osteopeni

Prospektif çalışmalar böbrek ve diğer organ nakillerini takiben erken dönemde kemik kaybı oluştuğunu göstermiştir (152, 153). Kortikal kemik etkilenebilir ancak asıl kayıp trabeküler kemik dokusunda oluşur (153-156). Julian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada azatiyopürin, siklosporin ve prednizon tedavisi alan 20 canlı vericiden nakilli hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Başlangıç kemik kitlesine göre hastaların ilk 6 ayda kemik kitlesinde %6,8 kayıp olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hastalarda glukokortikoid kullanımına bağlı düşük döngülü kemik hastalığı geliştiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada 18. ayda kemik kütlelerinin bazale göre %9 oranında azaldığı gözlemlenmiştir. Daha çok kadavradan nakilli hastaların değerlendirildiği bir diğer çalışmada da benzer olarak kemik kütleindeki kayıp ilk 5 ayda %1,6/ay olarak hesaplanmıştır (157). Kemik kütlelerinde yoğun kaybın yaşandığı postransplant erken dönem geçildikten sonra kemik kütleindeki kayıp daha düşük hızda devam eder. 70

böbrek nakilli hastanın ortalama 8 yıl takip edildiği çalışmada ortalama kemik kayıp hızı %1.7/yıl olarak bulunmuştur. Böbrek nakli sonrası osteopeni gelişen hastalar patolojik kırık yönünden riskli gruba girerler. Kırıklar hem periferik hem de santral bölgede olabilir ancak eller, bacak gibi periferik yerleşimli kırıklar daha sık görülür (158, 159).

Böbrek nakli sonrası görülen kemik kaybı hem daha önce var olan risk faktörleri (örn; hiperparatiroidizm) hem de immunsupresif ajanların yan etkilerine bağlı gelişebilir. Glukokortikoid kullanımına bağlı kemik oluşumunun baskılanması erken ve uzun dönem kemik kaybının gelişiminde en önemli faktördür (90, 160-162). Steroidlerin osteoblastlar üzerine direkt toksik etkileri vardır ayrıca osteoklastik aktiviteyi arttırırlar (163). Ek olarak steroidler kalsiyum kaybını ve osteopeni gelişimini hızlandırırlar.

Osteonekroz

Osteonekroz nakil sonrası görülen en debilizan kas-iskelet sistemi komplikasyonudur. Trabekül ve osteositlerle ilişkili ilik hücrelerinin infeksiyöz bir nedenle ilişkisiz olarak kaybına bağlı olarak gelişir (164) Femur başı gibi yük taşıyan uzun kemikler en fazla etkilenirler. Hastaların %50-70' inde birden fazla eklem tutulur.

Osteonekroz patogenezi tam anlaşılamamıştır ancak glukokortikoidlerin kilit rol üstlendiği düşünülmektedir. Ek olarak artmış ilik içi basınç, adiposit hiperplazisi, yağ embolizmi ve mikrofraktürlerin de osteonekroz gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (164, 165). Osteopeni ve önceden var olan hiperparatiroidizimin osteonekroz gelişimi için bağımsız risk faktörleri olup olmadığı açıklığa kavuşturulamamıştır (166). Ayrıca bazı çalışmalarda siklosporin kullanımı ile osteonekroz görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir (167, 168).

Osteonekroz tanısı radyolojik zeminde konulur. En duyarlı radyolojik teknik olan MR incelemesinde femur başında siyah segment ve bu segmentin etrafını çevreleyen yüksek yoğunluklu halo görünümü vardır. Özellikle inatçı omuz, diz ve diğer eklem ağrıları olan hastalarda osteonekrozun tanısının dışlanması için MR görüntülenmesinin yapılması gerekir. Diğer görüntüleme tetkilerinden düz grafi en az sensitiviteye sahip iken kemik sintigrafisi orta düzey sensitiviteye sahiptir (94).

Osteonekrozun tedavisi cerrahidir. Patogenezindeki en önemli faktör steroid kullanımı olmasına karşın osteonekrozlu hastalarda steroid dozunun azaltılmasının prognoz üzerine fazla etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Etkilenmiş birçok hastada eklem replasman tedavisine gereksinim olmaktadır. Osteonekrozun erken evrelerinde ise vaskülarize kemik greftleri ve çekirdek dekompresyonunun umut verici tedaviler olduğu düşünülmektedir (169).

Kemik Ağrısı ve Siklosporin

Osteopeni ve osteonekroza ek olarak siklosporin ve belkide takrolimus kullanan hastalarda artmış plazma siklosporin düzeyleri ile ilişkili farklı bir kemik ağrısı sendromu tarif edilmiştir (170). Oluşma mekanizması ve osteonekroz gelişimi ile ilişkisinin olup olmadığı açık değildir ancak kemik içi vazokonstrüksiyon ve hipertansiyonun patogenezde rol oynayabileceği düşünülmektedir. MR da karakteristik olarak ödem ve sublinik travma ile uyumlu görünüm mevcuttur (171, 172). Birçok hastada tedaviye kalsiyum kanal blokerlerinin eklenmesi ve kalsinörin inhibitörlerinin dozunun azaltılması rahatlama sağlayabilir(170).

MATERYAL- METOD

Çalışmamız, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2002-2012 yılları arasında böbrek nakli yapılan ve nakil öncesi ve nakilden ilk bir yıl sonrası arasındaki klinik ve laboratuvar bilgilerine ulaşılabilen hastalar çalışmamıza dahil edildi.

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

- 1.18 yaş altı,70 yaş üstü hastalar
- 2.Nakil sonrası gebelik öyküsü olan hastalar
- 3.Böbrek nakli öncesinde paratiroidektomi operasyonu yapılanlar
- 4.Gecikmiş greft fonksiyonu olanlar
- 5.Akut rejeksiyon atağı geçirmiş hastalar
- 6.Posttransplant malignensi tespit edilmiş hastalar.
- 7.Kalsimimetik ajan kullanma öyküsü olan hastalar
- 8.Takip bilgilerine ulaşılamayan hastalar

Dışlama kriterlerinden herhangi birini taşıyan hastalar çalışmamıza alınmadı. Geriye kalan toplam 104 hastanın nakil yaşları, renal replasman tedavisi tipleri, diyaliz süreleri, kronik böbrek hastalığı etyolojileri hasta takip dosyalarından tespit edildi. Hastaların nakil öncesi, nakil sonrası 1.ay, nakil sonrası 3.ay,nakil sonrası 6.ay ve 12.ay kreatinin, parathormon, kalsiyum ve fosfor bilgileri kaydedildi. Her takip dönemi için CKD-EPI yöntemi ile glomerüler filtrasyon oranları hesaplandı. Nakil sonrası 12. ayda kalsiyum değerleri >10.2 mg/dl olan hastalar ve kalsiyum değerleri normal olan hastalar birbirleri ile glomerüler filtrasyon oranları yönünden karşılaştırıldı.

Çalışmamızda istatistiki değerlendirmede parametrik dağılım gösteren değişkenlerde student-t testi, nonparametrik dağılım gösteren değişkenlerde mann-

whitney U kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında ise ki-kare ve fisher testlerinden faydalanıldı. Sonuçlarda “p” değeri 0,05 altında anlamlı olarak kabul edildi.



BULGULAR

Tablo 1 Böbrek nakilli hastaların son dönem böbrek yetmezliği etyolojileri

Etiyolojik Faktör	Grup		Total
	1	0	
Bilinmeyen	8	23	31
Alport	1	0	1
Diabetes melitus	1	4	5
Ailevi Akdeniz Ateşi	0	4	4
Kronik Glomerulonefrit	5	13	18
Hipertansiyon	6	12	18
İlaç Nefrotoksitesi	1	1	2
Nefrolitiazis	0	6	6
Polikistik Böbrek Hastalığı	3	2	5
Pyelonefrit	1	0	1
SLE	0	1	1
Travma	2	0	2
VUR	2	8	10
Total	30	74	104

SLE: Sistemik lupus eritematozus

VUR: Veziko-Üreteral Reflü

Grup 1: Serum Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Tablo 2: Genel Özellikler

	Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
Yas (yıl)	1	30	43,17	11,58	2,11	,026	0,59	8,99
	0	74	38,38	8,96	1,04			
Nakil yas (yıl)	1	30	38,63	12,19	2,22	,020	0,83	9,52
	0	74	33,46	9,16	1,06			
Diyaliz süresi (ay)	1	30	71,87	40,70	7,43	,022	3,49	42,92
	0	74	48,66	47,85	5,56			

Grup 1: Serum Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Çalışmamıza alınan hastaların nakil olduğu tarihteki yaşlar karşılaştırıldığında posttransplant hiperkalsemi ile seyreden hastaların yaşlarının normokalsemik seyreden hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir($p=0.02$).

Nakil sonrasında persistan hiperkalsemi ile seyreden hastaların nakil öncesi diyaliz süreleri normokalsemik seyreden hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede uzun olduğu tespit edilmiştir($p=0.022$).

Tablo 3: Genel Özellikler

Cinsiyet	Grup		Total	p
	1	0		
Erkek	18	40	58	,58
Kadın	12	34	46	
Total	30	74	104	

Grup 1: Serüm Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Hiperkalsemisi olan ve olmayan hastaların cinsiyetleri karşılaştırıldığında her iki grubun kadın –erkek dağılımının homojen olduğu tespit edildi($p=0.58$).

Tablo 4: Genel Özellikler

Ditip	Grup		Total	p
	1	0		
HD	23	58	81	,256
PD	6	8	14	
PRE	1	8	9	
Total	30	74	104	

Grup 1: Serüm Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Hastalar böbrek naklinden önceki renal replasman tedavisi yönünden karşılaştırıldığında preemptif böbrek nakli yapılan 9 hastanın yalnızca 1 tanesinde posttransplant hiperkalsemi geliştiği gözlemlenmiştir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi yapan hastalar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p=0.256$)

Tablo 5: Genel Özellikler

Nakil Tipi	Grup		Total	p
	1	0		
Canlı	12	53	65	,003
Kadavra	18	21	39	
Total	30	74	104	

Grup 1: Serum Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl
 Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Nakil tipi yönünden değerlendirildiğinde ise kadaverik donörü olan hastalarda nakil sonrası persistan hiperkalsemi görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0.03$).

Tablo 6: Genel Özellikler

İlaç Tipi	Grup		Total	p
	1	0		
Kalsinörin inhibitörü	27	66	93	,903
m-TOR inhibitörü	3	8	11	
Total	30	74	104	

Grup 1: Serum Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl
 Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Hastaların kullandığı ilaçlar yönünden değerlendirildiğinde kalsinörin inhibitörü ve m-TOR inhibitörü kullanan hastalar arasında persistan hiperkalsemi gelişme riski yönünde farklılık tespit edilemedi ($p=0.903$).

Tablo 7: Renal Fonksiyonların Karşılaştırılması

	Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
Kreatinin (mg/dl)	1	30	1,27	0,47	0,09	,951	-0,18	0,19
	0	74	1,27	0,41	0,05			
Albumin (mg/dl)	1	30	4,46	0,30	0,05	,215	-0,05	0,22
	0	74	4,37	0,33	0,04			
Fosfor	1	30	2,82	0,65	0,12	,007	-0,63	-0,10
	0	74	3,18	0,60	0,07			
CKD-EPI	1	30	72,03	23,29	4,25	,995	-10,27	10,34
	0	74	72,00	24,28	2,82			

Grup 1: Serüm Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Hiperkalsemik seyreden grubun 12.ay fosfor düzeyleri anlamlı derecede düşüktür(p=0.007).Serum albumin düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir(p=0.215).

12. ay sonunda persistan hiperkalsemi ile seyreden hastaların greft fonksiyonları değerlendirildiğinde hesaplanan CKD-EPI değerleri ile normokalsemik hastaların CKD-EPI değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p=0.995).

Tablo 8: 12. Ay Serum PTH ve ALP değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Asymp. Sig. (2-tailed)
PTH ()	1	28	65,02	1820,50	,000
	0	68	41,70	2835,50	
ALP ()	1	29	74,33	2155,50	,000
	0	73	42,43	3097,50	

Grup 1: Serum Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Böbrek nakli sonrası hiperkalsemisi olan hastaların 12.ay parathormon ve alkalen fosfataz seviyeleri anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 9: Nakil öncesi Serum ALP değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks	p
ALP0	1	30	58,22	1746,50	,176
	0	73	49,45	3609,50	
	Total	103			

ALP0:Nakil öncesi alkalen fosfataz değeri

Grup 1: Serum Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Tablo 10: Nakil öncesi Serum PTH değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks	p
PTH0	1	23	44,80	1030,50	,072
	0	52	34,99	1819,50	
	Total	75			

PTH0:Nakil öncesi parathormon değeri

Grup 1: Serüm Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Hastaların nakil öncesi parathormon ve alkaleen fosfataz düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı(p=0.176, p=0.072)

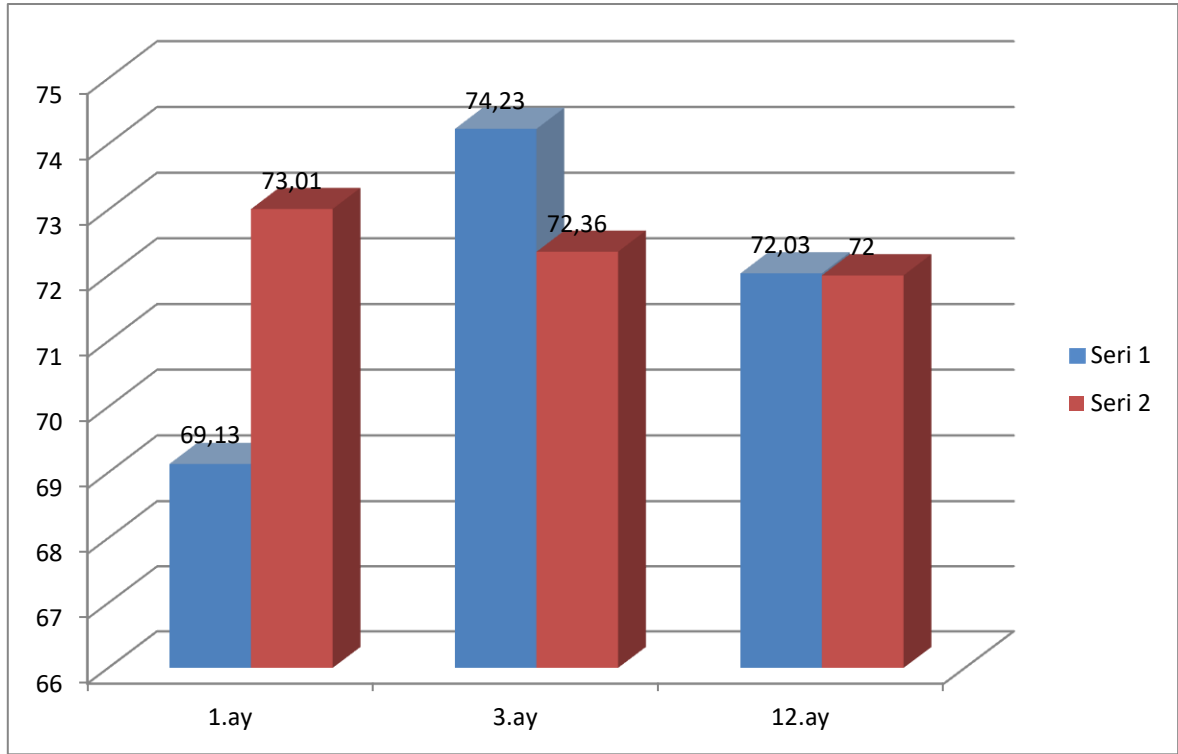
Tablo 11: Aylara göre renal fonksiyonların karşılaştırılması

Group Statistics							95% Confidence Interval of the Difference	
	Grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p	Lower	Upper
CKD-EPI (1.ay)	1	30	69,13	27,53	5,03	,513	-15,70	7,94
	0	74	73,01	26,41	3,07			
Kreatinin (1.ay)	1	30	1,38	0,69	0,13	,431	-0,14	0,33
	0	74	1,28	0,49	0,06			
Kreatinin (3.ay)	1	30	1,19	0,35	0,06	,477	-0,21	0,10
	0	74	1,25	0,37	0,04			
CKD-EPI (3.ay)	1	30	74,23	20,63	3,77	,695	-7,54	11,28
	0	74	72,36	22,42	2,61			

Grup 1: Serüm Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Grup 0: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Grafik 1: Aylara göre renal fonksiyonların karşılaştırılması



Seri1: Serüm Kalsiyum değeri > 10.2 mg/dl

Seri2: Serum kalsiyum değeri ≤ 10.2 mg/dl

Böbrek nakli sonrası 1,3,12. Aylarda renal fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile CKD-EPI formülü ile kreatinin klirensleri hesaplanan hastaların renal fonksiyonları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda hastanemiz böbrek transplantasyon polikliniğince takip edilmekte olan ve bilgilerine ulaşılabilen 104 hastanın verileri posttransplant hiperkalseminin graft fonksiyonlarına etkisi ve etyolojik faktörlerinin değerlendirilmesi amacı ile incelendi. 12. ay verileri değerlendirildiğinde posttransplant hiperkalsemi ile serum parathormon ve alkalen fosfataz arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Hastaların nakil öncesi değerleri karşılaştırıldığında ise serum parathormon değerlerinin ortancalarının birbirinden farklı olduğu ancak istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı tespit edildi(p;0.07). Ek olarak hiperkalsemik seyreden hastalar normokalsemik seyreden hastalarla karşılaştırıldığında kadaverik donorlu transplant alıcılarının anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta saptandı.

Böbrek nakli sonrası görülen hiperkalsemi sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda çok değişken sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda hiperkalsemi sıklığı %5 in altında gösterilirken bazı çalışmalarda bu sıklık % 50 nin üzerindedir (101, 102 ve 108) Bu değişkenliğin önceki çalışmalarda bilgileri değerlendirilen hastaların pretransplant dönemde sekonder hiperparatiroidizme yönelik tedavilerinin etkili olmamasına, yapılan çalışmaların retrospektif olmasına, hasta sayılarının az olmasına ve çalışmalarda kullanılan kalsiyum değerlerininin transplantasyon sonrası farklı zamanlarda alınmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir) (109). Hiperkalseminin en yoğun olarak gözlemlendiği dönem nakil sonrası 3. ay olarak belirlenmiştir. Zamanla kalsiyum değerleri düşerek stabilize olur. Bizim çalışmamızda da literatür bilgileriyle benzer olarak 3. ayda hiperkalsemi görülme oranı %30 iken 12. Ay sonunda hiperkalsemi görülen hastaların oranı %28.8 olarak tespit edilmiştir.

Böbrek naklinden sonra birçok üremik komplikasyonun aksine azımsanmayacak sayıda hastada kemik ve mineral bozukluklarına bağlı komplikasyonlar görülmeye devam etmektedir. Bunlardan biri olan hiperkalsemi için bir çok etyolojik faktör telafuz edilsede bunlar arasında en sıkı ilişkinin persiste eden hiperparatiroidizm ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Evenepoel ve arkadaşlarının 201 böbrek nakilli hastanın nakil öncesi ve nakil sonrası erken dönem sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada nakil sonrası kalsiyum değerlerinin nakil öncesi ve sonrası parathormon değerleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir(107). Bizim çalışmamızda da 12. ay sonunda hiperkalsemi ile seyreden hastaların serum parathormon düzeylerinin normokalsemik hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı hastaların nakil öncesi prathormon değerleride istatistiksel olarak anlamlı olmasada normokalsemik hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Böbrek nakli sonrası hiperkalsemi gelişen hastalarda serum kalsiyumun kaynağı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda hiperkalsemik seyreden hastalarda hiperparatiroidizme rağmen idrarla kalsiyum atılımının arttığı gösterilmiştir. Bu gözlem erken nakil sonrası dönemde kalsiyum sensitize edici reseptörlerin aktivasyonu aracılığı ile tubuler kalsiyum emiliminin suprese edildiğini düşündürmektedir (174). Hiperkalseminin etyolojisi açısından ortaya atılan bir diğer

görüş ise artmış parathormon düzeylerine bağlı olarak kalsitriol sentezinin artarak gastrointestinal kalsiyum emilimini arttırarak hiperkalsemiye neden olmasıdır(175, 176). Ancak kalsitriol seviyeleri hiperkalsemisi olan hastalarla olmayan hastalarda farklılık göstermemektedir(177) Ayrıca nakilli hastalarda yapılan intestinal absorpsiyon çalışmaları bu görüşü geçersiz kılmaktadır(178). Son olarak hiperkalsemili hastalarda artmış kemik döngüsü ile ilişkili olduğu düşünülen serum alkalin fosfataz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu bilgiler böbrek nakli sonrası görülen hiperkalseminin parathormon aracılığı ile iskelet sisteminden kalsiyum salınımının artmasına bağlı olarak ortaya çıktığı görüşü ile uyusmaktadır. Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak hiperkalsemi ile seyreden hastalarda serum alkalin fosfataz konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması bu hastalarda artmış serum kalsiyumunun kaynağının iskelet sistemi olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda ilginç olarak hiperkalsemik seyreden hastalarda kadaverik donör sıklığı hiperkalsemik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ek olarak diyaliz sürelerinin uzunluğunda posttransplant hiperkalsemi yönünden risk oluşturmaktadır. Literatur bilgileri tarandığında bu şekilde bir ilişki yönünden herhangi bir veri tespit edilememiştir. Bizim bu konu ile ilgili öngörümüz kadaverik donörü olan hastaların bekleme listelerinde daha uzun bekleme sürelerinden dolayı posttransplant hiperkalsemi ile kuvvetli şekilde ilişkilendirilen bir risk faktörü olan sekonder hiperparatiroidi gelişme riskinin artmış olmasıdır. Dolayısı ile nakil sonrası hiperkalsemi riskinde artış beklenebilir.

Posttransplant hiperkalseminin graft fonksiyonları üzerine etkileri konusunda yapılan çalışmalarda çıkan sonuçlar çelişkilidir. Nankivell ve arkadaşlarının yaptığı protokol biyopsi çalışmasında sırasıyla 1. ve 10. yılda renal mikrokalsifikasyon görülme oranları %43 ve %79 olarak tespit edilmiştir(179). Sonraki çalışmalarda ise transplante böbrekte kalsiyum depositlerinin görülme sıklığının hiperkalsemi ile yakından ilişkili olduğunu ve bu nefrokalsinozisin graft fonksiyonlarını ve sağkalımını kötü etkilediği gösterilmiştir (105, 180-183). Bu sonuçlardan farklı olarak ise Habbig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise transplante böbreklerde sıklıkla görülen kalsiyum depositleri ile serum kalsiyum depositleri arasında bir ilişki bulunamamıştır(184). Ek olarak aynı çalışmada idrarla atılan sitrat yoğunluğunda

azalma ve yüksek okzalat düzeylerinin nefrokalsinozis ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir(184).

Hiperkalseminin nefrokalsinozis ile ilişkisiz olarak indirek yollardan da böbrek hasarına neden olabileceği unutulmamalıdır. Kalsiyumun sodyum atıcı, su atıcı ve vazokonstriktör etkilerine bağlı olarak renal perfuzyon azalabilir ve glomeruler filtrasyon oranı düşebilir (119, 120). Bu etkilerinden dolayı hiperkalseminin uzun süre devam etmesi kalıcı böbrek hasarına neden olabilir. Bizim çalışmamızda da takiplerinin 12. ayında hiperkalsemisi persiste eden hastaların greft fonksiyonlarının normokalsemik hastalardan farklı olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak hiperkalsemi böbrek naklinden sonra sık görülen komplikasyonlardan biridir. Graft fonksiyonları üzerine etkileri tartışmalı olmakla beraber hem renal perfuzyonu azaltması hemde diğer sistemler üzerinde olumsuz etkileri nedeni ile renal transplantasyonlu hastaların hiperkalsemiden korunmaları faydalı olabilir. Bundan dolayı özellikle üremik dönemde posttransplant hiperkalsemi ile yakından ilişkili olduğu bilinen hiperparatiroidizm gelişiminin engellenmesi için hasta daha üremik dönemdeyken önlemlerin alınması önemlidir.

ÖZET

Böbrek nakli sonrası dirençli hiperkalsemi oldukça değişken oranlarda görülür. En önemli nedeninin üremik dönemde yeteri kadar tedavi edilmemiş sekonder hiperparatiroidi olduğuna inanılmaktadır. Transplantasyon sonrası dönemde görülen hiperkalseminin hematolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler sistemleri üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Tüm bu etkilerinin yanında posttransplant hiperkalseminin greft fonksiyonları ile olan ilişkisi hakkında yeterli veri yoktur. Bu çalışmanın amacı böbrek nakli sonrası gelişen hiperkalseminin nedenlerinin irdelenmesi ve greft fonksiyonları üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Metod

Yüzdört böbrek transplantasyon hastasının(58erkek/46 kadın) transplantasyon öncesi ve transplantasyonun 12. ayındaki serum parathormon,kalsiyum,alkalen fosfataz ve kreatinin seviyeleri hasta dosyalarından geriye yönelik olarak tespit edildi.Ek olarak hastaların yaş,cinsiyet,diyaliz tipi,diyaliz süresi,kadaverik yada canlı donör varlığı,nakil olduğu yaş kaydedildi.Greft fonksiyonları CKD-EPI formülü ile hesaplanarak transplantasyonun 12.ayında hiperkalsemik seyreden hastalarla hiperkalsemisi olmayan hastaların renal fonksiyonları karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Hastaların transplantasyon oldukları yaşları($p=0.02$), ile nakil öncesi diyaliz süreleri($p=0.022$) hiperkalsemik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.Kadaverik donörü olan hastalarda hiperkalsemi görünme oranı canlı donörü olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p=0.03$)..Hiperkalsemi ile seyreden hastaların 12. Ay serum parathormon ve alkalen fosfataz seviyeleri normokalsemik hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi(0.0001).Nakil sonrası 12. Ayda normokalsemik ve hiperkalsemik hastaların graft fonksiyonları benzerdi($p=0.995$).

Tartışma

Sonuç olarak posttransplant hiperkalseminin nakil sonrası erken dönem graft fonksiyonları üzerine herhangi bir etkisi tespit edilememiştir. Ancak hiperkalseminin uzun dönem etkileri konusunda daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1 K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-s266.

- 2 United States Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
- 3 Erek E, Suleymanlar G, Serdengeçti K Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2087-2093.
- 4 Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak M, et al. Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey (Registry-2008). Istanbul: Published by the Turkish Society of Nephrology; 2010.
- 5 Süleymanlar G, Utaş c, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Serdengeçti K A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey-the CREDIT study *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1862-1871.
- 6 Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation *Kidney Int.* 1996 Jul;50(1):235-42.
- 7 Wyburn KR, Jose MD, Wu H, et al. The role of macrophages in allograft rejection. *Transplantation* 2005; 80:1641.
- 8 Lakkis FG, Sayegh MH. Memory T cells: a hurdle to immunologic tolerance. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2402.
- 9 Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH. Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection. *Nat Med* 2002; 8:582.
- 10 Lombardi G, Sidhu S, Daly M, Batchelor JR, Makgoba W, Lechler RI. Are primary alloresponsestruly primary? *Int Immunol* 1990;2:9-13.
- 11 Adams AB, Williams MA, Jones TR, et al. Heterologous immunity provides a potent barrier to transplantation tolerance. *J Clin Invest* 2003;111:1887-95.
- 12 Kakkis FG, Arakelov A, Konieczny BT, Inoue Y: Immunologic ignorance of vascularized organ transplants in the absence of secondary lymphoid tissue. *Nat Med* 2000; 6:686-688.
- 13 Zhou P, Hwang KW, Palucki D, et al: Secondary lymphoid organs are important but not absolutely required for allograft responses. *Am J Transplant* 2003; 3:259-266.
- 14 Biedermann BC, Pober JS. Human endothelialcells induce and regulate

- cytolytic T cell differentiation. *J Immunol* 1998;161:4679-87.
- 15 Bromley SK, Iaboni A, Davis SJ, et al. The immunological synapse and CD28-CD80 interactions. *Nat Immunol* 2001;2:1159-66.
 - 16 Wang D, Matsumoto R, You Y, et al: CD3/CD28 Costimulation-induced NF-kappaB activation is mediated by recruitment of protein kinase C-theta, Bcl10, and IkkappaB kinase beta to the immunological synapse through CARMA1. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 164-171.
 - 17 MacLennan IC, Toellner KM, Cunningham AF, et al. Extrafollicular antibody responses. *Immunol Rev* 2003;194:8-18.
 - 18 Sarwal M, Chua M-S, Kambham N, et al. Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med* 2003;349:125-38.
 - 19 Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69: 1945–1953, 2006
 - 20 Reiss E, Canterbury JM, Kanter A: Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 124: 417–422, 1969
 - 21 Arnaud CD: Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int* 4: 89–95, 1973
 - 22 Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, Taggart DD, Canterbury JM, Reiss E, Bricker NS: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 50: 492–499, 1971
 - 23 Slatopolsky E, Delmez JA: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 23: 229–236, 1994
 - 24 Bricker NS: On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the “trade-off hypothesis.” *N Engl J Med* 286:1093–1099, 1972
 - 25 Rutherford WE, Bordier P, Marie P, Hruska K, Harter H, Greenwalt A, Blondin J, Haddad J, Bricker N, Slatopolsky E: Phosphate control and 25-hydroxycholecalciferol administration in preventing experimental renal osteodystrophy in the dog. *J Clin Invest* 60: 332–341, 1977

- 26 Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RCJ: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73: 1580–1589, 1984
- 27 Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F: Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1, 25(OH)₂D. *Kidney Int* 27: 565–573, 1985
- 28 Tanaka Y, Deluca HF: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 154: 566–574, 1973
- 29 Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan YL, Rapp N, Martin KJ, Slatopolsky E: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 78: 1097–1102, 1986
- 30 Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 97: 2534–2540, 1996
- 31 Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, Garcia-Navarro S, Torres A, Rodriguez M: Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 11: 970–976, 1996
- 32 Kilav R, Silver J, Naveh-Many T: Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest* 96:327–333, 1995
- 33 Almaden Y, Canalejo A, Ballesteros E, Anon G, Rodriguez M: Effect of high extracellular phosphate concentration on arachidonic acid production by parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 11: 1712–1718, 2000
- 34 Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 96: 1786–1793, 1995
- 35 Yi H, Fukagawa M, Yamato H, Kumagai M, Watanabe T, Kurokawa K: Prevention of enhanced parathyroid hormone secretion, synthesis and hyperplasia by mild dietary phosphorus restriction in early chronic renal failure in rats: Possible direct role of phosphorus. *Nephron* 70: 242–248, 1995

- 36 Denda M, Finch J, Slatopolsky E: Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 28: 596–602, 1996
- 37 Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L, Lu Y, Finch J, Brown AJ, Morrissey J, Slatopolsky E: p21(WAF1) and transforming growth factor-alpha mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int* 59:855–865, 2001
- 38 Dusso AS, Sato T, Arcidiacono MV, Alvarez-Hernandez D, Yang J, Gonzalez-Suarez I, Tominaga Y, Slatopolsky E: Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int Suppl* 102: S8–S11, 2006
- 39 Cozzolino M, Lu Y, Sato T, Yang J, Suarez IG, Brancaccio D, Slatopolsky E, Dusso AS: A critical role for enhanced TGF-alpha and EGFR expression in the initiation of parathyroid hyperplasia in experimental kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F1096–F1102, 2005
- 40 Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 29: 496–502, 1997
- 41 Ritz E, Seidel A, Ramisch H, Szabo A, Bouillon R: Attenuated rise of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ in response to parathyroid hormone in patients with incipient renal failure. *Nephron* 57: 314–318, 1991
- 42 Perwad F, Azam N, Zhang MY, Yamashita T, Tenenhouse HS, Portale AA: Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 146:5358–5364, 2005
- 43 Fukagawa M, Kazama JJ: With or without the kidney: The role of FGF23 in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1295–1298, 2005
- 44 Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Juppner H, Wolf M: Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 2205–2215, 2005
- 45 Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ: Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 24: 503–510, 2004

- 46 Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Drueke TB: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51: 328–336, 1997
- 47 Kifor O, Moore FD Jr, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown EM: Reduced immunostaining for the extracellular Ca^{2+} -sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1598–1606, 1996
- 48 Lewin E, Garfia B, Recio FL, Rodriguez M, Olgaard K: Persistent downregulation of calcium-sensing receptor mRNA in rat parathyroids when severe secondary hyperparathyroidism is reversed by an isogenic kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 13: 2110–2116, 2002
- 49 Ritter CS, Martin DR, Lu Y, Slatopolsky E, Brown AJ: Reversal of secondary hyperparathyroidism by phosphate restriction restores parathyroid calcium-sensing receptor expression and function. *J Bone Miner Res* 17: 2206–2213, 2002
- 50 Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H, Saji F, Uda S, Shiizaki K, Sakaguchi T, Negi S, Kinugasa E, Koshikawa S, Akizawa T: Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 15: 2579–2587, 2004
- 51 Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, Kobayashi N, Miyata S, Ishii H, Nagano N: The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest* 100: 2977–2983, 1997
- 52 Silver J, Russell J, Sherwood LM: Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82: 4270–4273, 1985
- 53 Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: Suppression by $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ of transcription of the pre-parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 119: 2864–2866, 1986
- 54 Korkor AB: Reduced binding of $[3\text{H}]1,25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med* 316: 1573–1577, 1987

- 55 Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92: 1436–1443, 1993
- 56 Somerville PJ, Kaye M: Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int* 16: 552–560, 1979
- 57 Somerville PJ, Kaye M: Resistance to parathyroid hormone in renal failure: Role of vitamin D metabolites. *Kidney Int* 14: 245–254, 1978
- 58 Galceran T, Martin KJ, Morrissey JJ, Slatopolsky E: Role of 1,25-dihydroxyvitamin D on the skeletal resistance to parathyroid hormone. *Kidney Int* 32: 801–807, 1987
- 59 Olgaard K, Arbelaez M, Schwartz J, Klahr S, Slatopolsky E: Abnormal skeletal response to parathyroid hormone in dogs with chronic uremia. *Calcif Tissue Int* 34: 403–407, 1982
- 60 Picton ML, Moore PR, Mawer EB, Houghton D, Freemont AJ, Hutchison AJ, Gokal R, Hoyland JA: Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in endstage renal failure. *Kidney Int* 58: 1440–1449, 2000
- 61 Gonzalez E, Martin K: Aluminum and renal osteodystrophy: A diminishing clinical problem. *Trends Endocrinol Metab* 3: 371–375, 1992
- 62 Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC: The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant* 19 [Suppl 1]: i9 –i13, 2004
- 63 Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, Hernandez A, de Bonis E, Darias E, Gonzalez-Posada JM, et al.: Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434–1442, 1995
- 64 Hernandez D, Concepcion MT, Lorenzo V, Martinez ME, Rodriguez A, De Bonis E, Gonzalez-Posada JM, Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Torres A: Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: Prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 517–523, 1994
- 65 Couttenye MM, D’Haese PC, Verschoren WJ, Behets GJ, Schrooten I, De

- Broe ME: Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int* 56: S70–S76, 1999
- 66 Ritz E, Kuster S, Schmidt-Gayk H, Stein G, Scholz C, Kraatz G, Heidland A: Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicentre trial). *Nephrol Dial Transplant* 10: 2228–2234, 1995
- 67 Brandi L, Nielsen PK, Bro S, Daugaard H, Olgaard K: Long-term effects of intermittent oral alphacalcidol, calcium carbonate and low-calcium dialysis (1.25 mmol L⁻¹) on secondary hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Intern Med* 244: 121–131, 1998
- 68 Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, Germain MJ, Lindberg JS, Sprague SM, Williams ME, Bishop CW: Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 43: 877–890, 2004
- 69 Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Batlle D, Rosansky S, Fadem S, Levine B, Williams L, Andress DL, Sprague SM: Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 47: 263–276, 2006
- 70 Sjoden G, Smith C, Lindgren U, DeLuca HF: 1alpha-Hydroxyvitamin D₂ is less toxic than 1alpha-hydroxyvitamin D₃ in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 178: 432–436, 1985
- 71 Mawer EB, Jones G, Davies M, Still PE, Byford V, Schroeder NJ, Makin HL, Bishop CW, Knutson JC: Unique 24-hydroxylated metabolites represent a significant pathway of metabolism of vitamin D₂ in humans: 24-Hydroxyvitamin D₂ and 1,24-dihydroxyvitamin D₂ detectable in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2156–2166, 1998
- 72 Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D: Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 63: 1483–1490, 2003
- 73 Finch JL, Brown AJ, Slatopolsky E: Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)₂D₂ on calcium and phosphate resorption in bone [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 8: 573A, 1997

- 74 Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M: In subtotally nephrectomized rats 22- oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)(2) vitamin D(3). *Nephrol Dial Transplant* 18: 1770–1776, 2003
- 75 Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA Jr, Thadhani R: Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1115–1125, 2005
- 76 Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349: 446–456, 2003
- 77 Moe SM, Cunningham J, Bommer J, Adler S, Rosansky SJ, Urena-Torres P, Albizem MB, Guo MD, Zani VJ, Goodman WG, Sprague SM: Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2186–2193, 2005
- 78 Goodman WG: Calcimimetic agents for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Semin Nephrol* 24: 460–463, 2004
- 79 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2):S1–266. [PubMed:11904577]
- 80 Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–83. [PubMed: 16760447]
- 81 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461–470. [PubMed: 10075613]
- 82 Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247–54. [PubMed: 16908915]
- 83 Miller WG. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective. *Am J Kidney Dis* 2008;52(4):645–8. [PubMed: 18805345]

- 84 Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable--World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis* 2007;49:175–79. [PubMed: 17261418]
- 85 Glassock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1117–21. [PubMed: 18359870]
- 86 U.S Renal Data System. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2008 [11 December 2008]. *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Accessed at <http://www.usrds.org/adr.htm>
- 87 Coresh J, Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease is common: what do we do next? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1122–5. [PubMed: 18359871]
- 88 Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17 (8):2275–84. [PubMed: 16790511]
- 89 Heaf JG. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:315.
- 90 Julian, BA, Benfield, M, Quarles, LD. Bone loss after organ transplantation. *Transplant Rev* 1993; 7:82.
- 91 Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:99.
- 92 Cundy T, Kanis JA, Heynen G, et al. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med* 1983; 52:67.
- 93 Bonarek H, Merville P, Bonarek M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999; 56:642.
- 94 Sri Yarlagadda S, Butterly W D, Quarles L D, Brennan D C, Sheridan A M, Parathyroid and mineral metabolism after renal transplantation. *Nov* 2012.
- 95 Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17:268.

- 96 D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery* 1989; 106:1049.
- 97 David DS, Sakai S, Brennan BL, et al. Hypercalcemia after renal transplantation. Long-term follow-up data. *N Engl J Med* 1973; 289:398.
- 98 Arnold A, Brown MF, Ureña P, et al. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95:2047.
- 99 Drüeke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48:259
- 100 Nehme D, Rondeau E, Paillard F, et al. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:123.
- 101 W. Reinhardt, H. Bartelworth, F. Jockenhövel et al., "Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 13, no. 2, pp. 436–442, 1998.
- 102 D. S. David, S. Sakai, B. L. Brennan et al., "Hypercalcemia after renal transplantation. Long-term follow-up data," *New England Journal of Medicine*, vol. 289, no. 8, pp. 398–401, 1973.
- 103 T. Cundy, J. A. Kanis, G. Heynen, P. J. Morris, and D. O. Oliver, "Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation," *Quarterly Journal of Medicine*, vol. 52, no. 205, pp. 67–78, 1983.
- 104 N. Leca, M. Laftavi, A. Gundroo et al., "Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet," *American Journal of Transplantation*, vol. 6, no. 10, pp. 2391–2395, 2006.
- 105 O. I. Egbuna, J. G. Taylor, D. A. Bushinsky, and M. S. Zand, "Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure," *Clinical Transplantation*, vol. 21, no. 4, pp. 558–566, 2007.
- 106 M. Ramezani, B. Einollahi, M. A. Asl et al., "Calcium and phosphorus metabolism disturbances after renal transplantation," *Transplantation Proceedings*, vol. 39, no. 4, pp. 1033–1035, 2007.
- 107 P. Evenepoel, B. Van Den Bergh, M. Naesens et al., "Calcium metabolism in the early posttransplantation period," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 4, no. 3, pp. 665–672, 2009.

- 108 P. Evenepoel, B. Bammens, K. Claes, D. Kuypers, B. K. Meijers, and Y. Vanrenterghem, "Measuring total blood calcium displays a low sensitivity for the diagnosis of hypercalcemia in incident renal transplant recipients," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 5, no. 11, pp. 2085–2092, 2010.
- 109 Messa P, Cafforio C, and Carlo Alfieri, Clinical Impact of Hypercalcemia in Kidney Transplant. *International Journal of Nephrology*, 2011.
- 110 P.Messa, C. Vallone, G.Mioni et al., "Direct in vivo assessment of parathyroid hormone-calcium relationship curve in renal patients," *Kidney International*, vol. 46, no. 6, pp. 1713–1720, 1994.
- 111 D. A.McCarron, R. S.Muther, B. Lenfesty, and W. M. Bennett, "Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size," *Kidney International*, vol. 22, no. 6, pp. 662–670, 1982.
- 112 M. Rodriguez, A. Martin-Malo, M. E. Martinez, A. Torres, A. J. Felsenfeld, and F. Llach, "Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol," *Kidney International*, vol. 40, no. 6, pp. 1055–1062, 1991.
- 113 H. H. Saha, K. T. Salmela, P. J. Ahonen et al., "Sequential changes in vitamin D and calcium metabolism after successful renal transplantation," *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, vol. 28, no. 1, pp. 21–27, 1994.
- 114 P. Evenepoel, M. Naesens, K. Claes, D. Kuypers, and Y. Vanrenterghem, "Tertiary 'hyperphosphatemia' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients," *American Journal of Transplantation*, vol. 7, no. 5, pp. 1193–1200, 2007.
- 115 A. Stavroulopoulos, M. J. Cassidy, C. J. Porter, D. J. Hosking, and S. D. Roe, "Vitamin D status in renal transplant recipients," *American Journal of Transplantation*, vol. 7, no. 11, pp. 2546–2552, 2007.
- 116 B. A. Julian, D. A. Laskow, J. Dubovsky, E. V. Dubovsky, J. J. Curtis, and L. D. Quarles, "Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation," *New England Journal of Medicine*, vol. 325, no. 8, pp. 544–550, 1991.

- 117 F. P. Westeel, H. Mazouz, F. Ezaitouni et al., "Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation," *Kidney International*, vol. 58, no. 4, pp. 1788–1796, 2000.
- 118 M. S. Wu, C. C. Hung, and C. T. Chang, "Renal calcium handling after rapamycin conversion in chronic allograft dysfunction," *Transplant International*, vol. 19, no. 2, pp. 140–145, 2006
- 119 F. H. Epstein, "Calcium and the kidney," *The American Journal of Medicine*, vol. 45, no. 5, pp. 700–714, 1968.
- 120 O. Wrong, "Nephrocalcinosis," in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, A.M. Davidsen, J. S. Cameron, and J. P. Grunfeld, Eds., pp. 1375–1396, Oxford University Press, Oxford, UK, 1998.
- 121 B. O'Rourke, "The ins and outs of calcium in heart failure," *Circulation Research*, vol. 102, no. 11, pp. 1301–1303, 2008.
- 122 G. Dayanithi, C. Viero, and I. Shibuya, "The role of calcium in the action and release of vasopressin and oxytocin from CNS neurones/terminals to the heart," *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 59, supplement 8, pp. 7–26, 2008.
- 123 K. Gusev, A. A. Domenighetti, L. M. D. Delbridge, T. Pedrazzini, E. Niggli, and M. Egger, "Angiotensin II-mediated adaptive and maladaptive remodeling of cardiomyocyte excitation-contraction coupling," *Circulation Research*, vol. 105, no. 1, pp. 42–50, 2009.
- 124 K. Schankel, J. Robinson, R. D. Bloom et al., "Determinants of coronary artery calcification progression in renal transplant recipients," *American Journal of Transplantation*, vol. 7, no. 9, pp. 2158–2164, 2007.
- 125 S. Mazzaferro, M. Pasquali, F. Taggi et al., "Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 4, no. 3, pp. 685–690, 2009.
- 126 P. T. Nguyen, E. Coche, E. Goffin et al., "Prevalence and determinants of coronary and aortic calcifications assessed by chest CT in renal transplant recipients," *American Journal of Nephrology*, vol. 27, no. 4, pp. 329–335, 2007.

- 127 P. Bubenicek, D. Kautznerova, I. Sotornik, M. Adamec, V. Lanska, and V. Teplan, "Coronary calcium score in renal transplant recipients," *Nephron Clinical Practice*, vol. 112, no. 1, pp. c1–c8, 2009.
- 128 L. I. Kauppila, J. F. Polak, L. A. Cupples, M. T. Hannan, D. P. Kiel, and P. W. F. Wilson, "New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study," *Atherosclerosis*, vol. 132, no. 2, pp. 245–250, 1997.
- 129 M. A. Perazella and M. J. Bia, "Posttransplant erythrocytosis: case report and review of newer treatment modalities," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 10, pp. 1653–1659, 1993
- 130 R. S. Gaston, B. A. Julian, C. V. Barker, A. G. Diethelm, and J. J. Curtis, "Enalapril: safe and effective therapy for posttransplant erythrocytosis," *Transplantation Proceedings*, vol. 25, no. 1, pp. 1029–1031, 1993.
- 131 G. M. Danovitch, N. J. Jamgotchian, P. H. Eggena et al., "Angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of renal transplant erythrocytosis. Clinical experience and observation of mechanism," *Transplantation*, vol. 60, no. 2, pp. 132–137, 1995.
- 132 T. W. Frick, D. S. Fryd, D. E. R. Sutherland, R. L. Goodale, R. L. Simmons, and J. S. Najarian, "Hypercalcemia associated with pancreatitis and hyperamylasemia in renal transplant recipients. Data from the Minnesota randomized trial of cyclosporine versus antilymphoblast azathioprine," *American Journal of Surgery*, vol. 154, no. 5, pp. 487–489, 1987.
- 133 P. Evenepoel, K. Claes, D. Kuypers, B. Maes, and Y. Vanrenterghem, "Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 20, no. 8, pp. 1714–1720, 2005.
- 134 A. Schwarz, G. Rustien, S. Merkel, J. Radermacher, and H. Haller, "Decreased renal transplant function after parathyroidectomy," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 22, no. 2, pp. 584–591, 2007.
- 135 P. Evenepoel, K. Claes, D. R. Kuypers, F. Debruyne, and Y. Vanrenterghem, "Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 22, no. 6, pp. 1730–1737, 2007.

- 136 H. Bonarek, P. Merville, M. Bonarek et al., "Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation," *Kidney International*, vol. 56, no. 2, pp. 642–649, 1999.
- 137 M. Taniguchi, M. Tokumoto, D. Matsuo et al., "Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients: vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, and apoptosis," *Kidney International*, vol. 70, no. 2, pp. 363–370, 2006.
- 138 A. L. Serra, R. Savoca, A. R. Huber et al., "Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 22, no. 2, pp. 577–583, 2007.
- 139 E. Morales, E. Gutierrez, and A. Andres, "Treatment with calcimimetics in kidney transplantation," *Transplantation Reviews*, vol. 24, no. 2, pp. 79–88, 2010.
- 140 K. A. Borchhardt, H. Heinzl, E. Mayerwöger, W. H. Hörl, M. Haas, and G. Sunder-Plassmann, "Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation," *Transplantation*, vol. 86, no. 7, pp. 919–924, 2008.
- 141 T. R. Srinivas, J. D. Schold, K. L. Womer et al., "Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 1, no. 2, pp. 323–326, 2006.
- 142 A. E. Kruse, U. Eisenberger, F. J. Frey, and M. G. Mohaupt, "Effect of cinacalcet cessation in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 22, no. 8, pp. 2362–2365, 2007.
- 143 L. W. Peng, J. L. Logan, S. H. James, K. M. Scott, and Y. H. Lien, "Cinacalcet-associated graft dysfunction and nephrocalcinosis in a kidney transplant recipient," *American Journal of Medicine*, vol. 120, no. 9, pp. e7–e9, 2007.
- 144 U. Thiem, G. Heinze, R. Segel et al., "K. VITA-D: cholecalciferol substitution in vitamin D deficient kidney transplant recipients: a randomized, placebo-controlled study to evaluate the post-transplant outcome," *Trials*, vol. 10, p. 36, 2009.
- 145 M. Courbebaisse, E. Thervet, J. C. Souberbielle et al., "Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant

patients,” *Kidney International*, vol. 75, no. 6, pp. 646–651, 2009.

- 146 A. E. Kruse, U. Eisenberger, F. J. Frey, and M. G. Mohaupt, “The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 20, no. 7, pp. 1311–1314, 2005.
- 147 A. L. Serra, A. A. Schwarz, F. H. Wick, H. P. Marti, and R. P. Wüthrich, “Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 20, no. 7, pp. 1315–1319, 2005.
- 148 Rosenbaum RW, Hruska KA, Korkor A, et al. Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1981; 19:568.
- 149 Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, et al. Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:323.
- 150 Tataranni T, Biondi G, Cariello M, et al. Rapamycin-induced hypophosphatemia and insulin resistance are associated with mTORC2 activation and Klotho expression. *Am J Transplant* 2011; 11:1656.
- 151 Balal M, Paydas S, Seyrek N, et al. Dipyridamole for renal phosphate leak in successfully renal transplanted hypophosphatemic patients. *Clin Nephrol* 2005; 63:87.
- 152 Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005; 79:629.
- 153 Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325:544.
- 154 Casez JP, Lippuner K, Horber FF, et al. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1318.
- 155 Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:49.
- 156 Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994; 66:52.

- 157 Horber FF, Casez JP, Steiger U, et al. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1.
- 158 Zisman AL, Sprague SM. Bone disease after kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13:35.
- 159 Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, et al. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67:1218.
- 160 Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, et al. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:105.
- 161 Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:223.
- 162 Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, et al. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1093.
- 163 Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112:352.
- 164 Zizic TM. Osteonecrosis. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3:481.
- 165 Abbott KC, Koff J, Bohen EM, et al. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2005; 79:330.
- 166 Nehme D, Rondeau E, Paillard F, et al. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:123.
- 167 Abbott KC, Koff J, Bohen EM, et al. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2005; 79:330.
- 168 Tang S, Chan TM, Lui SL, et al. Risk factors for avascular bone necrosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32:1873.
- 169 Zizic TM. Osteonecrosis. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3:481.
- 170 Gauthier VJ, Barbosa LM. Bone pain in transplant recipients responsive to calcium channel blockers. *Ann Intern Med* 1994; 121:863.

- 171 Goffin E. Transient bone marrow edema in renal transplantation: a distinct post-transplantation syndrome with a characteristic MRI appearance. *Am J Transplant* 2003; 3:96.
- 172 Coates PT, Tie M, Russ GR, Mathew TH. Transient bone marrow edema in renal transplantation: a distinct post-transplantation syndrome with a characteristic MRI appearance. *Am J Transplant* 2002; 2:467.
- 173 Danovitch GM, *Handbook of Kidney Transplantation*, Fifth Edition October 1, 2009
- 174 Lambers TT, Bindels RJM, Hoenderop JG: Coordinated control of renal Ca² handling. *Kidney Int* 69: 650–654, 2006
- 175 Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F8–F28, 2005
- 176 Coburn JW, Koppel MH, Brickman AS, Massry SG: Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int* 3: 264–272, 1973
- 177 Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F8–F28, 2005
- 178 Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DO: Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *QJM* 52: 67–78, 1983
- 179 B. J. Nankivell, R. J. Borrows, C. L. S. Fung, P. J. O'Connell, R. D. M. Allen, and J. R. Chapman, "The natural history of chronic allograft nephropathy," *New England Journal of Medicine*, vol. 349, no. 24, pp. 2326–2333, 2003.
- 180 H. S. Pinheiro, N. O. C[^]amara, K. S. Osaki, L. A. Ribeiro De Moura, and A. Pacheco-Silva, "Early presence of calcium oxalate deposition in kidney graft biopsies is associated with poor long-term graft survival," *American Journal of Transplantation*, vol. 5, no. 2, pp. 323–329, 2005.
- 181 H. Boom, M. J. K. Mallat, J. W. de Fijter, L. C. Paul, J. A. Bruijn, and L. A. van Es, "Calcium levels as a risk factor for delayed graft function," *Transplantation*, vol. 77, no. 6, pp. 868–873, 2004.
- 182 W. Gwinner, S. Suppa, M. Mengel et al., "Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications," *American Journal of Transplantation*, vol. 5, no. 8, pp. 1934–1941, 2005.
- 183 F. N. "O zdemir, B. Afsar, A. Akgul, C. Usluo;gullari, A. Akc_^ay, and M.

Haberal, "Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients," *Transplantation Proceedings*, vol. 38, no. 2, pp. 480–482, 2006.

- 184 S. Habbig, B. B. Beck, M. Feldkötter et al., "Renal allograft calcification—prevalence and etiology in pediatric patients," *American Journal of Nephrology*, vol. 30, no. 3, pp. 194–200, 2009. S. Habbig, B. B. Beck, M. Feldkötter et al., "Renal allograft calcification—prevalence and etiology in pediatric patients," *American Journal of Nephrology*, vol. 30, no. 3, pp. 194–200, 2009.

