T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

RENAL TRANSPLANTASYONLU HASTALARDA OKSİDATİF STRES İLE OSTEOPOROZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burcu BİNİCİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Can SEVİNÇ

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : BURCU BİNİCİ	**Sınav tarihi:** 06 / 03 / 2024
Anabilim Dalı : İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: DOÇ.DR.CAN SEVİNÇ / 22.09.2021	
Tezin Konusu ve Başlığı : Renal Transplantasyonlu Hastalarda Oksidatif Stres İle Osteoporoz Arasındaki İlişkinin Araştırılması **Belirlenme Tarihi** : 26.05.2022	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

	IV. JÜRİ ÜYELERİ			
	Unvanı Adı Soyadı	**Uzmanlık Dalı**	**Kurum Bilgisi**	**İmza**
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Habib BİLEN	İç Hastalıkları Endokrinoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Erdem ÇANKAYA	İç Hastalıkları Nefroloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Can SEVİNÇ	İç Hastalıkları Nefroloji	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

Renal Transplantasyonlu Hastalarda Oksidatif Stres ile Osteoporoz Arasındaki İlişkinin Araştırılması konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 22.09.2021 tarih ve 11 no'lu oturumun 04 no'lu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 26.05.2022 tarih 08 no'lu oturumunun 45 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 02.06.2022 tarih ve 05 no'lu oturumunun 44 no'lu kararı ile Doç. Dr. Can SEVİNÇ denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Burcu BİNİCİ tarafından tez olarak çalışması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı 3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Evrelemesi 3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi 4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi ve Risk Faktörleri 5
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Semptom ve Klinik Bulgular 6
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Komplikasyonları 6
2.1.5.1. Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Kemik Mineral Bozuklukları 6
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi 8
2.1.6.1. Renal Replasman Tedavileri (RRT) 8
2.1.6.1.1. Renal Transplantasyon 8
2.1.6.1.2. Hemodiyaliz (HD) 8
2.1.6.1.3. Periton Diyalizi (PD) 9
2.2. Osteoporoz 9
2.2.1. Osteoporoz Sıklığı ve Önemi 9
2.2.2. Osteoporoz Sınıflaması 9
2.2.3. Osteoporoz Tanısı 11
2.2.3.1. DXA Yöntemi İle Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü 11
2.2.3.2. KMY Sonuçlarının Yorumlanması 11
2.2.4. Organ Nakli Hastalarında Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları 12
2.2.5. Kalsinörin İnhibitörleri ve Osteoporoz 12
2.2.6. Glukokortikoid Osteoporozu 12
2.3. Oksidatif Stres 13

2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma..... 15
2.3.2. Osteoporoz ve Oksidatif Stres..... 15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... 16
3.1. Gereç..... 16
3.1.1. Kan Örnekleri..... 16
3.1.2. Analitlerin Tayin Yöntemleri..... 17
3.1.2.1. Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü..... 17
3.1.2.2. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü..... 17
3.1.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)..... 17
3.2. Yöntemler..... 18
3.3. İstatiksel Analizler ve Verilerin Değerlendirilmesi..... 18
4. BULGULAR..... 19
5. TARTIŞMA..... 31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 39

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2012 KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri 3
Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi ve prognozu 4
Tablo 3. Kronik böbrek hastalığında etiyolojik nedenler 5
Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığında Semptom ve Klinik Bulgular 6
Tablo 5. Üremik hastalarda KBH-KMB tanımı ve kemik hastalıklarının tipleri 7
Tablo 6. Sekonder osteoporoz yapan nedenler 10
Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı 11
Tablo 8. Ekzojen Antioksidanlar 14
Tablo 9. Endojen Antioksidanlar 14
Tablo 10. Çalışma Grupları Arasında Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması 19
Tablo 11. Çalışma Grupları Arasında Nakil Öncesi (NÖ) Ve Sonrası (NS) Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 20
Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki TAS, TOS, OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması 21
Tablo 13. Çalışma Grupları Arasında Ek Hastalık Varlıklarının Karşılaştırılması 21
Tablo 14. Çalışma Grupları Arasında Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması 23
Tablo 15. Çalışma gruplarında nakil öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerin karşılaştırılması 24
Tablo 16. Sağlıklı Nakil, Osteoporoz, Osteopeni ve Kontrol Gruplarının TAS, TOS Ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması 25
Tablo 17. Çalışma Grupları Arasında Ek Hastalık Varlığının ve Türlerinin Karşılaştırılması 26
Tablo 18. Tüm Çalışma Grubunda Ölçümler Arasındaki Korelasyonların İncelenmesi 27
Tablo 19. Osteoporozun bağımsız belirleyicilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile belirlenmesi 28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye'de Erişkin Nüfusunda KBH Prevelansı ve Evrelere Göre Dağılımı (CREDIT) 5
Şekil 2. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi ve Sonrası PTH Düzeyleri Karşılaştırılması 28
Şekil 3. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi ve Sonrası Vitamin D Düzeyleri Karşılaştırılması 29
Şekil 4. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi ve Sonrası Fosfar Düzeyleri Karşılaştırılması 29
Şekil 5. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi ve Sonrası Kalsiyum Düzeyleri Karşılaştırılması 30
Şekil 6. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi Kalsiyum, Fosfor, Vitamin D ve Kontrol Grubundaki Kalsiyum, Fosfor, Vitamin D Düzeyleri Karşılaştırılması 30

KISALTMALAR DİZİNİ

8-OHG : 8-Hidroksiguanin
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
AU : Arbitrary Unit
Ca : Kalsiyum
CaSR : Calcium-Sensing Receptor\Kalsiyum Duyarlı Reseptör
CREDIT : Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
DEXA : Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DM : Diabetes Mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
FGF-23 : Fibroblast Büyüme Faktör-23
GFH : Glomerüler Filtrasyon Hızı
GK : Glukokortikoidler
GSH-PX : Glutatyon Peroksidaz
H2O2 : Hidrojen Peroksit
HD : Hemodiyaliz
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoporotein
HL : Hiperlipidemi
HT : Hipertansiyon
IDO : İndoleamin 2,3-Dioksijenaz
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBH : Kronik böbrek hastalığı
KBH-KMB : Kronik Böbrek Hastalığı Kemik Ve Mineral Bozuklukları
KDIGO : Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi \Kidney Disease Improving Global Outcomes
KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDA : Malondialdehid
MS : Multiple Skleroz
NSTEMI : ST Elevasyonu Olmayan Miyokart Enfarktüsü
OSİ : Oksidatif Stres İndeksi

P : Fosfor

PCO : Protein Karbonil

PD : Periton Diyalizi

PKBH : Polikistik Böbrek Hastalığı

PON1 : Paraoxonase

PTH : Parathormon

ROD : Renal Osteodistrofi

ROS : Reaktif Oksijen Türlerinin

RRT : Renal Replasman Tedavileri

SOD : Süperoksit Dismutaz

TAS : Total Antioksidan Seviyesi

TND : Türk Nefroloji Derneği

TOS : Total Oksidan Seviyesi

TSA : Total Sialic Asit

UF : Ultrafiltrasyon

USAP : Kararsız Angina Pektoris

VDR : Vitamin D Reseptörü

VUR : Vezikoüretral Reflü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Fuat ERDEM hocam olmak üzere değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca bilgisiyle bana yol gösteren kıymetli hocam Doç. Dr. Can SEVİNÇ'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımda bana destek olan değerli Doç. Dr. Esra LALOĞLU hocama çok teşekkür ederim.

Birlikte çalışırken desteklerini esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Şartlar ne olursa olsun her daim yanımda olarak beni destekleyen sevgili annem Nihal BİNİCİ' ye, sevgili babam Bahri BİNİCİ' ye ve sevgili kardeşim Berna BİNİCİ' ye sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla.

Dr. Burcu BİNİCİ

ÖZET

Renal Transplantasyonlu Hastalarda Oksidatif Stres İle Osteoporoz Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Böbrek nakli, sağ kalım ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri nedeniyle son dönem böbrek hastalarında en iyi tedavi seçeneğidir. Osteoporoz böbrek nakli sonrası sık görülen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Oksidatif stresin, artık pek çok hastalığın gelişmesinde önemli bir katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda böbrek nakilli hastalarda osteoporoz gelişmesinde oksidatif stresin etkili olabileceği hipotezini kurduk. Ancak çalışmamızdaki asıl amacımız böbrek nakilli hastalarda osteoporoz gelişimi ile alakalı mevcut bilgilere göre daha erken tespit edilebilecek, prognostik faktör olabilecek, tedavi izleminde kullanılabilecek ve bunun sonucunda da mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yönelik önlem almayı sağlayacak yeni belirteç tespit etme imkanı sunmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniğinde takip ve tedavisi yapılan böbrek nakilli 18-65 yaş aralığında olan hastalar ve gönüllü kontrol grubu alındı.Bu hastaların takibinde rutin olarak bakılan kanda paratiroid hormon (PTH), D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri incelendi. Yıllık yapılan Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçümünde osteoporoz tanısı konulan 30 hasta, osteopeni tanısı alan 30 hasta, KMY ölçümü normal olan 30 renal transplantasyonlu hasta ve 30 gönüllü olmak üzere toplam 120 kişi çalışmaya dahil edildi. Her gruptaki hastalardan bir tüp kan örneği alındı ve -80˚C'de saklandı. Saklanan kan örneklerinden oksidatif stres belirteçleri olan Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ile Total Oksidan Seviyesi (TOS) çalışıldı. OSİ (Oksidatif Stres İndeksi) hesaplandı. Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel değerlendirmeler için "SPSS 20.0 for Windows" (SPSS Inc., IL, ABD) programından yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular: Renal transplantasyonlu hasta grubunda TAS kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, TOS ve OSI ise

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (tüm gruplar için $p<0.001$). Hasta grubunda kemik mineral yoğunluğu azaldıkça TOS ve OSİ' nin arttığı TAS 'ın azaldığı dikkati çekmektedir.

Sonuç: Renal transplantasyonlu hastaların tamamında ve osteoporoz gelişenlerde oksidatif stres göstergelerinin arttığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Renal Transplantasyon, Osteoporoz, Oksidatif Stres, TAS, TOS, OSİ

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Oxidative Stress and Osteoporosis in Patients With Renal Transplantation

Objective: Kidney transplantation is the best treatment option for end-stage renal disease patients due to its positive effects on survival and quality of life. Osteoporosis is a common complication after kidney transplantation. Oxidative stress is now thought to be a major contributor to the development of many diseases. In our study, we hypothesized that oxidative stress may have crucial role in the development of osteoporosis in kidney transplant patients. However, our main goal in our study is to provide the opportunity to detect new markers that can be detected earlier, can be a prognostic factor, can be used in treatment follow-up, and as a result, will enable measures to reduce mortality and morbidity according to the current information about the development of osteoporosis in kidney transplant patients.

Material and Methods: Patients between the ages of 18-65 who underwent kidney transplantation who were followed up and treated in the Nephrology Outpatient Clinic of the Department of Internal Medicine, Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital, and a volunteer control group were included in our study. In the follow-up of these patients, parathyroid hormone (PTH), vitamin D, calcium and phosphorus levels were examined in the routine blood. A total of 120 people, including 30 patients diagnosed with osteoporosis in the annual Bone Mineral Density (BMD) measurement, 30 patients diagnosed with osteopenia, 30 renal transplantation patients with normal BMD measurements, and 30 volunteers, were included in the study. A tube of blood sample was taken from patients in each group and stored at -80˚C.Total Antioxidant Status (TAS) and Total Oxidant Status (TOS), which are markers of oxidative stress, were studied from the stored blood samples. OSI (Oxidative Stress İndex) was calculated. "SPSS 20.0 for Windows" (SPSS Inc., IL, USA) program was used for data recording and statistical evaluations. $P<0.05$ was accepted for statistical significance.

Results: TAS was found to be statistically significantly lower in the renal transplant patient group compared to the control group, while TOS and OSI were found to be statistically significantly higher ($p<0.001$ for all groups). It is noteworthy that as bone mineral density decreases in the patient group, TOS and OSI increase and TAS decreases.

Conclusion: Oxidative stress indicators were found to be increased in all patients with renal transplantation and in those who developed osteoporosis.

Keywords: Renal Transplantation, Osteoporosis, Oxidative Stress, TAS, TOS, OSİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) yaygınlığı giderek artmaktadır ve bu hastalardan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) evresine ulaşanlarda renal replasman tedavilerine başlanmalıdır. Renal transplantasyon , mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri sebebiyle bu hastalarda en iyi renal replasman tedavisidir (1).

Osteoporoz böbrek nakli sonrasında sık görülen bir komplikasyondur. Başarılı böbrek naklinin, kemik yapısındaki üremiye bağlı bozuklukları büyük ölçüde düzelttiği bilinmektedir. Bununla birlikte bazı ek riskleri de beraberinde getirir. Bu risklerden en önemlisi erken kemik kaybını tetikleyerek özellikle nakil sonrası ilk 12 ayda osteoporoz ve kemik kırılması riskini arttırmasıdır. Transplantasyondan sonraki ilk yılda osteoporoz oranının %28-88 arasında olduğu ve kemik mineral yoğunluğunun ise yaklaşık %3-7 oranında azaldığı bildirilmektedir. Transplantasyon sonrası osteoporozun patogenezinde rol oynayan faktörler arasında yüksek günlük ve kümülatif kortikosteroid dozları, ek immunsüpresif ajan kullanımı, kalıcı sekonder hiperparatiroidizm, adinamik kemik hastalığı ve alüminyum osteomalazisi dahil önceden var olan kemik bozuklukları yer almaktadır (2).

Osteoporozun en belirgin özelliği, kemik rezorpsiyonu ve kemik oluşumu arasındaki dengesizliğin neden olduğu iskelet kütlesindeki azalmadır (3). Kemik yıkımının patofizyolojisinin altında yatan moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmış olmasa da bir reaktif oksijen radikali olan hidrojen peroksitin, osteoklastik kemik yıkımının güçlü bir uyarıcısı olduğunu bulunmuştur. Cansızlaştırılmış sığır kortikal kemiği üzerinde kültürlenen sıçan osteoklastları hidrojen peroksite maruz bırakıldığında kemik rezorpsiyonunda belirgin bir artış kaydedilmiştir (4) Ek olarak daha önceki çalışmalarda reaktif oksijen radikallerinin osteoklast diferansiyasyonu ve kemik rezorpsiyonunun sebep olduğu kemik kaybında etkili olduğunu belirtilmiştir (5, 6).

Oksidatif stresin tüm inflamatuar hastalıklar (artrit, vaskülit, glomerülonefrit , lupus eritematozus), iskemik kalp hastalığı, inme ,bağırsak iskemisi, hemokromatozis gibi çeşitli hastalıkların gelişmesine önemli katkılarda bulunduğu

düşünülmektedir (7). Oksijenden türetilen serbest radikallerin ve bunların arasında özellikle süperoksit anyonunun, osteoklastların oluşumu ile aktive olmasında etkili olduğu gösterilmiştir (8).

Oksidatif stres; oksidanlar ile antioksidan savunma mekanizmalarındaki dengenin oksidanlar tarafına değişmesidir. Son yörüngesinde bir veya daha çok eşleşmemiş elektron olan atom veya moleküller serbest radikaller olarak isimlendirilir. Serbest radikaller oksijenden meydana gelirler ve reaktif oksijen türleri olarak da bilinirler. Serbest radikaller oksidatif stresin meydana gelmesine sebep olurlar. Süperoksit anyonu, hidroksil radikali, nitrik oksit, lipid peroksit, hidrojen peroksit bilenen serbest radikallerdir (9).

Vücuttaki metabolik olaylar sonucunda serbest radikaller meydana gelir, ancak antioksidan sistemlerle meydana gelen serbest radikaller ortadan kaldırıldığı için herhangi bir sitotoksisiteye neden olamazlar. Bu işleyişin radikaller lehine değiştiği durumlarda birçok patolojik olay meydana gelir (10, 11).

Oksidatif stres ve antioksidan durum işareti olan birçok parametre bulunmaktadır. Tüm parametreleri ayrı ayrı eş zamanlı olarak ölçmek oldukça zahmetli olacağından genel olarak oksidatif stres durumu hakkında bilgi verebilecek parametreler araştırılmaya başlanılmıştır. Geliştirilen yöntemlerle; Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS) saptanabilmektedir. Bu parametrelerin güvenilebilirliği ispatlanmış ve ticari kit üretimine geçilmiştir (12).

Çalışmamızda böbrek nakilli hastalarda osteoporoz gelişenlerde oksidatif stres göstergeleri olarak kabul edilen TAS ile TOS'un kan seviyelerinin yüksek olabileceği hipotezini kurduk. Hipotezimizi desteklemek adına aynı belirteçleri böbrek nakilli osteoporoz gelişmemiş ve osteopeni gelişmiş hastalar ile nakil olmamış gönüllülerde de çalıştık. Ancak bizim çalışmamızda ki asıl amacımız böbrek nakilli hastalarda osteoporoz gelişimi ile alakalı mevcut bilgilere göre daha erken tespit edilebilecek, prognostik faktör olabilecek, mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yardımcı olabilecek önlemleri almayı sağlayacak yeni belirteç tespit etme imkanı sunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Evrelemesi

KBH, böbrek yapı ve işlevlerinde kronik ve progresif bozulma ile beraber GFH‘ ın (Glomerüler Filtrasyon Hızı) azalması olarak tanımlanabilir. KBH, KDIGO (Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi\ Kidney Disease Improving Global Outcomes) KBH kılavuzuna göre; altta yatan nedenden bağımsız olarak üç aydan uzun süreyle hastanın sağlığını etkileyecek şekilde böbrek yapısının ve fonksiyonlarının bozulması ve/veya GFH‘ın 60 ml/dk/1,73 m²‘nin altına düşmesi olarak tanımlamıştır. 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH tanı kriterleri Tablo 1 de özetlenmiştir (13).

Tablo 1. 2012 KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

KBH Kriterleri (en az birisi 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	✓ Albüminüri (idrarla albümin atılımı ≥ 30 mg\24 saat; idrar albümin\kreatinin oranı ≥ 30 mg\gr) ✓ İdrar sediment anormallikleri ✓ Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler ✓ Histolojik olarak saptanmış anormallikler ✓ Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler ✓ Böbrek nakli hikayesi
GFH azalması	GFH < 60 ml\dk\1.73 m^2

KBH evrelendirilmesi GFH ve albüminüri miktarına göre yapılmaktadır. Evrelemede GFH‘ a göre belirlenen Evre 3 grubu Evre 3a ve Evre 3b olarak ayrılmıştır (14). Bunun nedeni ise Evre 3 KBH‘ da kardiyovasküler hastalık riskinin grup içinde farklılık göstermiş olmasıdır (15). KBH sınıflaması albüminüriyle de ilişkilendirilmiştir. Albüminürinin evrelemede kullanılmasının sebebi albüminüri miktarının artmasının kardiyovasküler hastalık riskini arttırması ile ilişkilidir (16).

KDIGO 2012 kılavuzunda GFH düştükçe ve/veya albüminüri arttıkça KBH‘ ın progresyonu da artmaktadır. KDIGO 2012 kılavuzuna göre KBH evrelemesi ve prognozu tablo 2 de gösterilmiş ve risk grupları renklerle belirtilmiştir. Kırmızı renkle işaretlenen bölüm böbrek hastalığı hızlı ilerleyen ve prognozu kötü olan hastalardır (14).

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi ve prognozu

Düşük risk
Orta risk
Yüksek risk
Çok yüksek risk

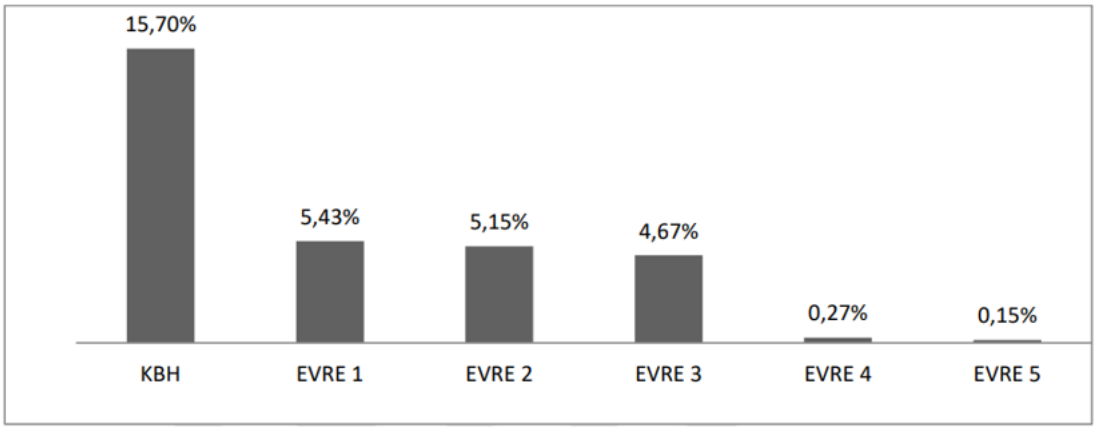
GFH ve Albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu: KDIGO 2012

GFH kategorileri (ml/min/1.73m²) Tanım ve aralık				Tekrarlayan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal ila hafif derecede artmış	Orta derecede artmış	Çok artmış
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif ila orta derece azalmış	45-59			
	G3b	Orta derece ila çok azalmış	30-44			
	G4	Çok azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

2010 senesindeki çalışmalar bize dünyada yaklaşık 2,6 milyon kişinin diyaliz ya da renal transplantasyon tedavileriyle yaşamını sürdürdüğü bilgisini vermektedir. Bunun 2030 senesinde 5,5 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (17).

Türk Nefroloji Derneği (TND)’ nin Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması (CREDIT)’ nın birinci fazının sonuçlarına göre; KBH’ nın ülkemizde yaklaşık dokuz milyon erişkinde olduğu ve bunlardan üç milyonunun 60 ml\dk‘nın altında GFH’ a sahip olduğu düşünülmektedir (18). Ülkemizde böbrek hasarının belirteci olan mikroalbüminüri oranın erişkinlerde yüzde 10,2 makroalbüminüri oranın ise yüzde 2 olduğu saptanmıştır (19).



Şekil 1. Türkiye'de Erişkin Nüfusunda KBH Prevelansı ve Evrelere Göre Dağılımı (CREDIT)

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

KBH' a sebep olan birçok faktör bulunur. İleri yaş, ailede KBH hikayesi, ırk, düşük doğum ağırlığı, düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyi, DM, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, kontrolsüz hipertansiyon (HT), obezite, üriner sistem enfeksiyonları ve obstrüksiyonu, sigara, ilaç toksisitesi, dislipidemi gibi daha pek çok faktör KBH' a yatkınlığı, hastalığın progresyonu, morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir (20).

KBH nedenleri Tablo 3'de gösterilmiştir (19). TND' nin verileri incelendiğinde ülkemizdeki KBH nedenleri de Tablo 3' tekine benzerdir (21).

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığında etiyolojik nedenler

Diabetes Melllitus
Hipertansiyon
Glomerüler hastalıklar
Kistik Böbrek Hastalıkları
Tübülointerstisyel Nefrit
Diğer Nedenler (Skleroderma, Vaskülitler, Renavasküler Hastalıklar)
Etyolojisi Bilinmeyenler

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Semptom ve Klinik Bulgular

KBH' da semptom ve bulguların ortaya çıkması çoğunlukla evre ile ilişkilidir. Evre 1 ile evre 2 KBH' da hastaların büyük çoğunluğu semptomsuzdur ve farklı sebepler için yapılan incelemeler sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadırlar. Genel semptomlar arasında iştahsızlık, yorgunluk, güçsüzlük ve halsizlik vardır. Noktüri erken evrelerde görülebilir (22). KBH' daki semptom ve bulgular Tablo 4 'de özetlenmiştir (23).

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığında Semptom ve Klinik Bulgular

Sıvı-Elektrolit Bozuklukları	Hipervolemi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz
Sinir Sistemi	Uyku bozuklukları, konvülsiyon, polinöropati, kramp, tremor, huzursuz bacak sendromu
Gastrointestinal Sistem	Gastrit, ülser, bulantı, kusma, kronik hepatit, assit, kilo kaybı
Hematoloji-İmmünoloji	Anemi, kanamaya yatkınlık, enfeksiyonlara yatkınlık
Kardiyovasküler Sistem	Hipertansiyon, aterosklerozda hızlanma
Solunum sistemi	Pulmoner ödem, plevral effüzyon
Deri	Kaşıntı, yara iyileşme süresinde uzama, hiperpigmentasyon, ülserasyon
Metabolizma ve Endokrin Sistem	Glukoz intoleransı, hiperprolaktinemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, libido düşüklüğü, impotans, malnütrisyon
Kas-İskelet Sistemi	Kemik mineral bozuklukları

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Komplikasyonları

KBH birçok sistemi etkiler ve zamanla pek çok komplikasyon ortaya çıkar. Komplikasyonlardan bir tanesi de kemik mineral bozuklarıdır (24).

2.1.5.1. Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Kemik Mineral Bozuklukları

KBH' da GFH azaldıkça fosfor itrahı da azalır. Serumda yükselen fosfor kalsiyumu bağlar. Fosforun yükselmesiyle artan Fibroblast Büyüme Faktör-23 (FGF-23); 1α-hidroksilaz enzimini baskılar ve böylelikle kalsitriol üretimi de azalır. Kalsitriol üretiminin azalmasıyla intestinal kalsiyum emilimi de azalır. Serumdaki kalsiyum ve

fosfor düzeylerini dengede tutmak için PTH artar. İyonize kalsiyum PTH artmasıyla normal sınırlarda tutulur (tradeoff hipotezi). Serum iyonize kalsiyum seviyesi düşer ise PTH salgılanması uyarılır. Böylelikle kalan fonksiyonel nefronlardan fosfor itrahı artırılmaya uğraşılır. Paratiroid bezde vitamin D reseptörü (VDR) ve CaSR (calcium-sensing receptor, kalsiyum duyarlaştırıcı reseptör) sayısı azalır (24).

KBH' nın seyri boyunca GFH düştükçe meydana gelen fosfor, kalsiyum, PTH ve vitamin D metabolizmasındaki değişiklikler hastalarda çeşitli kemik hastalıklarına yol açar. Bunlar renal osteodistrofi (ROD), sekonder hiperparatiroidizm, renal kemik hastalığı veya renal osteopati olarak isimlendirilmekteydi. KDIGO çalışma grubu 2006 yılında kronik böbrek hastalığı kemik ve mineral bozuklukları (KBH-KMB) isimlendirilmesinin kullanılmasını tavsiye etti (25).

Üremik hastalarda görülen kemik bozuklukları ve KBH-KMB' nin komponentleri Tablo 5'de belirtilmiştir (26).

Tablo 5. Üremik hastalarda KBH-KMB tanımı ve kemik hastalıklarının tipleri

KBH-KMB o Ca, P, PTH veya vitamin D metabolizması anormallikleri o Kemik döngüsü, mineralizasyon, volüm, lineer büyüme anormallikleri o Vasküler veya yumuşak doku kalsifikasyonu
Renal Osteodistrofi o Osteoitis Fibroza o Osteomalazi o Adinamik Kemik Hastalığı o Mikst Lezyon
Diyaliz İlişkili Amiloidoz
Osteoporoz

Adinamik kemik hastalığı olan hastalarda osteoporoz daha sık görülür. Düşük döngülü kemik hastalığında hafif osteoklast artışı ve mikroyapıda değişiklikler mevcuttur. Bu hastalarda kırık riski artışı ile kemik bulguları uyumludur (27). Hiperparatiroidik kemik hastalığı ön planda olanlarda osteoporoz sıklığı daha düşüktür. Bu durum PTH'un kemik üzerine koruyucu etkisi ile ilişkili olabilir. Diyaliz hastalarında kalça ve vertebra kırığı görülme oranı genel popülasyondan yüksektir ve düşük PTH düzeyleri ile ilişkili görünmektedir. Gonadal eksiklik,

malnütrisyon, DM ve vitamin D eksikliği de osteoporoz ile birlikte bu yüksek insidansa katkıda bulunabilir (27).

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisi

Tedavide başlıca prensipler şunlardır:

1. Atta yatan nedenlerin tedavisi
2. KBH' nın ilerlemesini yavaşlatmak
3. Komplikasyonlarının tedavisi
4. Renal replasman tedavisine (RRT) hazırlamak

Tedavinin tüm aşamalarında multidisipliner yaklaşım gerekmektedir (28).

2.1.6.1. Renal Replasman Tedavileri (RRT)

2.1.6.1.1. Renal Transplantasyon

Böbrek nakli ile böbrek fonksiyonlarının tamamına yakını yerine konabilmektedir. Tüm yaş gruplarında renal transplantasyon mortalite ve morbiditeye olan olumlu etkileri sebebiyle diyaliz tedavilerine göre üstünlük gösterir. Ülkemizde yılda yaklaşık olarak 3500 civarında böbrek nakli gerçekleştirilmektedir (29-32).

2.1.6.1.2. Hemodiyaliz (HD)

HD ile böbreklerin işlevleri kısmen yerine konabilmektedir.

Öncesinde kısa süreli HD uygulamaları olmuş ise de, rutin HD ilk kez, Scribner tarafından damara sürekli girişe olanak sağlayan bir şantın geliştirilerek 1960 senesinde Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) Seattle şehrinde uygulanmaya başlanmasıyla sağlanmıştır. Böylece, o zamana dek hayatını kaybeden SDBH hastalarının hayatta kalması mümkün olmuştur. HD, hemen tüm ülkelerde en

yaygın kullanılan RRT' dir ; dünyadaki yaklaşık 3 milyon son dönem böbrek hastasının, 2 milyonu HD ile hayatını idame ettirmektedir (33).

2.1.6.1.3. Periton Diyalizi (PD)

Periton kapilleri ve periton boşluğuna verilen diyaliz sıvısı arasında, peritonu diyaliz membranı gibi kullanarak toksinlerin ve fazla suyun uzaklaştırılması (ultrafiltrasyon) esasına dayanan bir RRT yöntemidir (34).

2.2. Osteoporoz

Osteoporoz, azalmış kemik kütlesi ve kemiklerin mikro-mimarisinin bozulmasıyla kırık riskinde artmayla neticelenen ilerleyici bir metabolik kemik hastalığıdır (35).

2.2.1. Osteoporoz Sıklığı ve Önemi

Günümüzde 200 milyonunu aşkın insanın osteoporoz tanısı olduğu düşünülmektedir (36, 37).

Hastalığın en önemli komplikasyonu, kemik kırıklarıdır. Fraktürler beraberinde birçok sağlık problemleri oluşturmakta ve hatta ölüme varan komplikasyonlara neden olmaktadır. Osteoporoz, fraktürler meydana gelmeden de teşhis edilebilen, gerekli tedbirlerle ve tedavilerle, kırıkların meydana getirebileceği sağlık problemlerinin önüne geçilebileceği bir hastalıktır (38, 39).

2.2.2. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz, kemik metabolizmasında etkili unsurlar değerlendirilerek, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır. Primer osteoporoz ise Tip I Osteoporoz (Postmenopozal Osteoporoz) ve Tip II Osteoporoz (Senil osteoporoz) şeklinde sınıflandırılmıştır. Sekonder osteoporoz; birçok hastalık seyrinde ya da ilaçla tedavileri sırasında meydana gelen osteoporozdur (Tablo 6). Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazladır (35).

Tablo 6. Sekonder osteoporoz yapan nedenler

○ Sigara Kullanımı (Aktif veya Pasif) ○ İmmobilizasyon ○ Düşük Ca Alımı ○ Fazla Tuzlu Diyet ○ Fazla Vitamin A Alımı ○ Vitamin D Eksikliği ○ Aşırı Zayıflık ○ Alkolizm ○ Kistik Fibrozis ○ Ehler Danlos Hastalığı ○ Hemakromatozis ○ Glikojen Depo Hastalığı ○ Marfan Sendromu ○ Homosisteinüria ○ Hipofosfatazya ○ Porfiria ○ Osteogenezis İmperfekta ○ Menkes Steely Hastalığı ○ Gaucher Hastalığı ○ Riley-Day Sendromu ○ Aromatoz İnhibitörleri ○ Antikonvülzanlar ○ Gonodotropin Salıcı Hormon Agonistleri ○ Glukokortikoidler (> 5 mg\gün Prednizon veya eşdeğeri, > 3 ay) ○ Depo Medroksiprogesteron ○ Alüminyum ○ Barbitüratlar ○ Antikoagülanlar ○ Lityum ○ Sikolosiporin A ○ Takrolimus ○ Metotreksat ○ Parenteral Beslenme ○ Proton Pompa İnhibitörleri ○ Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri ○ Tamoksifen ○ Tiazolidindion	○ AIDS\HIV ○ Amiloidozis ○ Kronik Metabolik Asidoz ○ Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ○ Kronik Böbrek Hastalığı ○ Hiperkalsiüri ○ İdyopatik Skolyoz ○ Post Transplant Kemik Hastalığı ○ Sarkoidoz ○ Anoreksiya Nervosa ○ Hiperprolaktinemi ○ Panhipopitutarizm ○ Erken Menopoz ○ Turner Sendromu ○ Klinefelter Sendromu ○ Cushing Sendromu ○ Diabetes Mellitus ○ Hiperparatiroidi ○ Tirotoksikoz ○ Çölyak Hastalığı ○ Gastrik Bypass ○ Gastrointestinal Cerrahi ○ İnflamatuar Barsak Hastalıkları ○ Malabsorbsiyon ○ Primer Biliyer Kolanjit ○ Hemofili ○ Lösemi-Lenfoma ○ Monoklonal Gamopatiler ○ Multiple Myelom ○ Orak Hücreli Anemi ○ Sistemik Mastositoz ○ Talasemi ○ Ankilozan Spondilit ○ Romatoid Artrit ○ Sistemik Lupus Eritematozis ○ Epilepsi ○ Multiple Skleroz ○ Muskuler Distrofi ○ Parkinson Hastalığı ○ Spinal Kord Yaralanmaları ○ İnme

2.2.3. Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz tanısı KMY' nin ölçülmesi ya da düşük travma sonucunda bir fraktür meydana gelmesi ile konur. Osteoporoz tanısı için önerilen KMY' nin Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) ile ölçülmesidir. Tanı için absorpsiyon teknikleri dışındaki kantitatif ultrasonografi, konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (BT) gibi teknikler iskelet durumunu belirlemeleri açısından geçerlilikleri kanıtlanamadığından önerilmemektedir (35).

2.2.3.1. DXA Yöntemi İle Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Osteoporoz teşhisi önkol, femur boynu, L1-4 vertebranın DEXA ile KMY ölçümlerine göre konulmaktadır. Diğer bölgelerden (topuk vb.) ölçümler tanıda kullanılmamaktadır (40) .

2.2.3.2. KMY Sonuçlarının Yorumlanması

Osteoporoz teşhisi için T ve Z skorları değerlendirilir (35, 41, 42).

KMY ölçümüne dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) osteoporoz tanımı Tablo 7'de verilmiştir (35).

Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı

Sınıflama	**KMY**	**T skoru**
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kitlesi (osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası

Tablo 7. (Devamı)

Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2,5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2,5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

2.2.4. Organ Nakli Hastalarında Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları

Solid organ veya hematopoetik kök hücre transplantasyonlarının öncesinde ve sonrasında metabolik kemik hastalıkları, osteoporoz , osteomalazi gelişebilir. Nakil öncesinde ve sonrasında hastalarda osteoporoz riski yüksektir. Kemik kaybı nakil öncesinde altta yatan hastalık nedenli meydana gelebilir. Altta yatan hastalığın tedavisinde kullanılan birçok ilaç ve nakil sonrası başlanan steroidler ve kalsinörin inhibitörleri kemik kütlesinde azalmaya neden olur (43, 44). Glukokortikoidlere bağlı kemik kaybı en çok transplantasyondan sonra 3-12. aylar arasında olur. Böbrek naklinden sonraki 6-18 aylarda kemik kütlesinde azalma en çoktur. Kırıklar ise sıklıkla ilk 3 yılda meydana gelir (44-46).

2.2.5. Kalsinörin İnhibitörleri ve Osteoporoz

Kalsinörin inhibitörleri organ nakli olmuş hastalarda glukokortikoidlerle bir arada kullanılan ajanlardır. Kalsinörin inhibitörleri in vivo kemik rezorpsiyonunu arttırarak kemik kaybı yaratmaktadırlar. Kemik kütlesinde azalma kalsinörin inhibitörleri kulanımının ilk aylarında görülmeye başlanır (44) .

2.2.6. Glukokortikoid Osteoporozu

Sekonder osteoporozun en sık sebeplerindendir (47). Glukokortikoidlerin kemik üzerindeki etkileri; doz ve kullanım süresi ilişkilidir. Kırık olasılığı,

prednizonun 2.5- 7.5 mg/gün ve üstündeki dozlarda kullanımında; herhangi bir dozda ise 3 ay ve üzerinde kullanıldığında artmaktadır (48).

Oral glukokortikoid kullanımı; önemli düzeyde, başta vertebra olmak üzere fraktür riskinde artış ile ilişkilidir. Kırık riskinde artış, yüksek glukokortikoid dozlarında meydana gelmesine karşın; 7.5 mg'dan daha az, günlük prednizolon dozlarında da meydana gelebilir. Kırık riski; glukokortikoid tedavisi başlanmasından sonra artar ve tedavi bırakıldıktan sonra azalır. Oral glukokortikoid kullanımıyla alakalı, kemik mineral yoğunluğu azalması; kullanımın ilk birkaç ayında yüksektir. Endojen hiperkortizolizmde, osteoporotik kırıklar %20 oranında iken ; uzun süreli oral glukokortikoid tedavisinde %30-50 oranında görülebilir (49).

2.3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücresel olaylarda meydana gelen hidroksil, süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması ve ROS' u detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucunda oksidatif dengenin bozulmasıdır (50).

Serbest radikaller, normal bir metabolik olay sonucu ya da hücrede enerji üreten reaksiyonlar sırasında oluşabilmektedir (51). Üretilen bu radikallerin membran lipitlerinin, hücre içi proteinlerin ve nükleik asitlerin makromoleküllerinin yapı ve işlevleri üzerinde değişiklikler yaptığı ve hücresel hasar oluşturduğu bilinmektedir (50).

Biyolojik sistemlerde genel olarak ROS' un hücresel komponentlere vereceği zararı önlemek için antioksidanlar olarak isimlendirilen savunma mekanizmaları mevcuttur. Bunlar endojen ve ekzojen olarak gruplandırılırlar (52). Ekzojen ve endojen antioksidan türleri Tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir (53).

Tablo 8. Ekzojen Antioksidanlar

Antioksidan
Askorbik asit
Beta-karoten
Vitamin E

Tablo 9. Endojen Antioksidanlar

Enzim Olmayanlar	**Enzim Yapıda Olanlar**
Albümin Seruloplazmin Transferrin Laktoferrin Haptoglobin Hemopeksin Bilirubin Glukoz Ürat Melatonin Mukus	Superoksit Dismutaz Katalaz Gulutatyon Peroksidaz Sitokrom Oksidaz

Oksidatif stresteki artış ile oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipit ve proteinlerin çift bağ bulunduran yapılarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırır ve bir hidrojen atomu ayırarak art arda oksidasyon reaksiyonları başlatırlar. Sonuç olarak hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküller etkilenir ve hücre hasarı ya da hücre ölümü meydana gelir (54, 55). Serbest radikallerin etkileri ile makromoleküllerde oluşan hasar sonucunda meydana gelen malondialdehit (MDA) ,protein karbonil (PCO), 8-hidroksiguanin (8-OHG) gibi ürünlerin vücutta biyokimyasal metotlarla ölçülmesi ile oksidatif hasar varlığı saptanır (50).

Antioksidanların serum konsantrasyonları tek tek ölçüldüğünde zaman ve maliyet artar. Antioksidan moleküllerin total ölçümü kolay ve açık bir sonuç verebilir. Bu sebeple TAS ölçülmesi tercih edilmelidir. Aynı zamanda antioksidan ajanlarda olduğu gibi oksidan ajanlar da birbiriyle etkileşime girmesinden dolayı konsantrasyonlarını tek tek ölçmek doğru bir sonuç vermeyebilir. Oksidan ajanların konsantrasyonlarının da tek tek ölçülmesi pahalı ve uzun zaman gerektirmesi nedeniyle TOS ölçümü yapılmalıdır (56).

TOS' un TAS' a bölünmesi sonucu OSİ değeri elde edilir. Birimi “arbitrary unit” (AU) olarak ifade edilir. OSİ Referans Aralığı: 0-3 AU'dur. OSİ hesaplaması:

Oksidatif Stres İndeksi (AU) ={TOS (mmol H2 O 2 ekivalent/ L)\TAS (TroxEqv. /L)} x100 (57)

Oksidatif stresin diabet, ateroskleroz, kanser, artritler ve yaşlanma gibi birçok hastalığın etyolojisinde yer aldığı bilinmektedir (58).

2.3.1. Kronik Böbrek Hastalığında Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde oksidatif streste artma görülmüştür. İleri evre KBH' da oksidatif stres HT, ateroskleroz, inflamasyon ve anemi ile ilişkili bulunmuştur (59).

2.3.2. Osteoporoz ve Oksidatif Stres

Yapılan çalışmalarda KMY' deki azalma ile oksidatif stres arasındaki ilişki saptanmış ve oksidatif stresin osteoporoz meydana gelmesinde etkili olduğu kabul edilmiştir (60-62).

Kemik, osteoklastlar ve osteoblastlar gibi birçok hücrelerden oluşan bir dokudur. Bu iki tip hücrenin görevleri arasında bir denge mevcuttur ve bu dengeyi çeşitli hormonlar ve sitokinler düzenler (63, 64). Yapılan çalışmalar süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi serbest radikallerinin osteoklast diferansiyasyonu ve kemik rezorpsiyonuna neden olduğu ve bunun kemik kaybının patogenezinde rol aldığını saptamıştır (5, 6). Oksidatif stresteki artışın osteoblast ve osteoklast öncülleri arasında reseptör aktivatör nüklear faktör kappa-β ile ligand reseptör aktivatör nüklear faktör kappa–β sinyal yolu ile kemik rezorbsiyonu uyardığı bildirilmiştir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereç

Çalışmamız tek merkezli olarak yapıldı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan gerekli ilgili izinler alındı. (Karar No: 44-2022)

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniğinde takip ve tedavisi yapılan böbrek nakilli 18-65 yaş aralığındaki hastalar ve gönüllü kontrol grubu alındı.Bu hastaların takibinde rutin olarak bakılan kanda PTH, D vitamini, kalsiyum ve fosfor seviyeleri incelendi.Yıllık yapılan KMY ölçümünde osteoporoz tanısı konulan 30 hasta, osteopeni tanısı alan 30 hasta, KMY ölçümü normal olan 30 hasta ve 30 gönüllü olmak üzere toplam 120 kişi çalışmaya dahil edildi. Her gruptaki hastalardan bir tüp kan örneği alındı ve saklandı.Saklanan kan örneklerinden oksidatif stres belirteçleri olan TAS ile TOS çalışıldı. OSİ hesaplandı. İlgili veriler için hastanemiz Bilgi Yönetim Sistemi'nde kayıtlı bilgiler kullanıldı. Hastaların nakil öncesi döneme ait demografik ve laboratuvar parametreleri için hasta dosyaları geriye dönük incelendi ve bu veriler kayıt altına alındı.Her grubun demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi) ek hastalıkları ve sigara-alkol kullanım durumu kayıt altına alındı ve her grup benzer özelliklere sahip olacak şekilde hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılacak kan TAS ile TOS kitleri; Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne yazılan proje ile temin edildi.

3.1.1. Kan Örnekleri

Çalışma gruplarından alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda bekletildikten sonra +4°C'de, 4000 rpm'de 15 dk santrifüj edildi. Sonrasında serum numuneleri alikotlanarak -80˚C'de derin dondurucuya yerleştirildi ve analiz edileceği zamana kadar bekletildi.

3.1.2. Analitlerin Tayin Yöntemleri

3.1.2.1. Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

Ölçümdeki temel prensip; numunedeki oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksinin ferrik iyona dönüşmesiyle ve bunun da asidik bir ortamda kromojen ile tepkimeye girerek absorbans artışı oluşturmasıdır. Spektrofotometrik olarak görülen absorbans artışı, numunedeki oksidan moleküllerle doğru orantılıdır. TOS, deney sonunda elde edilen serum örneklerinde homojenatlarında ticari bir kit aracılığıyla (Cat No:E-BC-K802-M, Elabscience, Houston, USA) çalışıldı. Örnekte bulunan oksidanların (lipidler, proteinler vb.) miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti 590 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar μmol H_2O_2 equivalent/litre başına ifade edildi.

3.1.2.2. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Ölçümdeki temel prensip; numunedeki bütün antioksidanların mavi-yeşil 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) radikalini renksiz redükte ABTS haline getirmesidir. Örneğin absorbansındaki değişim, onun antioksidan seviyesi ile doğru orantılıdır. TAS ölçümü ticari bir kit aracılığıyla (Cat No:E-BC-K801-M, Elabscience, Houston, USA) yapıldı. 660 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Sonuçlar mmol Trolox equivalent/l başına ifade edildi.

3.1.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif stres seviyesini gösteren başka bir parametre de, hesaplama ile elde edilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'dir. Bu indeks, aşağıdaki formül ile hesaplandı:

OSİ (arbitrary unit) = TOS (μmol H_2O_2 Eqv/L) / TAS (mmol Trolox Eqv/L) (57).

3.2. Yöntemler

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniğinde takip ve tedavisi yapılan böbrek nakilli 18-65 yaş aralığındaki hastalar ve gönüllü kontrol grubu alındı.

Bu hastaların takibinde rutin olarak bakılan kanda PTH, D vitamini, kalsiyum ve fosfor seviyeleri nakil öncesi ve nakil sonrası olmak üzere incelerek kaydedildi.Aynı zamanda bu hastaların yıllık yapılan KMY sonuçları incelenerek kaydedildi. Gönüllülerin kanda PTH, D vitamini, kalsiyum ve fosfor seviyeleri ölçüldü ve KMY sonuçları kaydedildi.

3.3. İstatiksel Analizler ve Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel değerlendirmeler için "SPSS 20.0 for Windows" (SPSS Inc., IL, ABD) programı kullanıldı. Verilere ait tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve %, numerik değişkenler için medyan (minumum, maksimum) veya ortalama ± standart sapma olarak verildi. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının değerlendirilmesinde Kolmogrov Smirnow testi ve histogram grafiklerinden yararlanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırmasında one-way ANOVA testi yapıldı, gruplar arasındaki farklılığın önemlilik derecesi ise post hoc Tukey testi ile belirlendi. Bu grupların ikili karşılaştırmalarında ise bağımsız örneklerde student T testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. İki ölçüm arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 55'si Erkek (%45,8), 65'ı Kadın (%54,2) olmak üzere toplamda 120 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Hasta (sağlıklı nakil, osteopeni ve osteoporoz gruplarının toplamı) ve kontrol grupları arasında sosyodemografik özellikler karşılaştırıldığında hasta grubunda erkeklerin oranı (p<0,001) ve sigara kullanım oranı (p:0,004) kontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken ortanca yaş değerleri (p<0,001) kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Çalışma grupları arasında Vücut kitle indeksi (BMI) ve alkol kullanım oranları benzer bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma Grupları Arasında Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		p
		n	(%)	n	(%)	
Cinsiyet	Erkek	53	(58,9)	2	(6,7)	**<0,001** [a]
	Kadın	37	(41,1)	28	(93,3)	
Yaş		42	(20,0-68,0)	54	(22,0-79,0)	**<0,001** [b]
Vücut kitle indeksi		27	(14,6-48,2)	28,8	(17,2-41,0)	0,082 [b]
Sigara kullanımı	Var	26	(28,9)	1	(3,3)	**0,004** [a]
	Yok	64	(71,1)	29	(96,7)	
Alkol kullanımı	Var	2	(2,2)	1	(3,3)	>0,999 [c]
	Yok	88	(97,8)	29	(96,7)	

[a] Ki-kare testi, [b] Mann Whitney U testi (Ortanca (min-max) değerler sunulmuştur.), [c] Fisher testi

Çalışma grupları arasında nakil öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında nakil öncesi ortanca PTH düzeyleri ve fosfor düzeyleri hasta grubunda daha yüksek iken (her ikisi için p<0,001) nakil öncesi ortanca vitamin D düzeyleri ve kalsiyum düzeyleri kontrol grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek (sırasıyla p:0,001 ve p:0,033) bulundu (Tablo 11).

Hasta grubunda nakil sonrası zamanla laboratuvar verilerindeki değişim incelendiğinde nakil sonrasında PTH ve fosfor düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gösterirken (her ikisi için p<0,001) Kalsiyum düzeyinde anlamlı

düzeyde artış görüldü (p<0,001). Vitamin D düzeylerinde nakil sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik görülmedi. Laboratuvar verilerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışma Grupları Arasında Nakil Öncesi (NÖ) Ve Sonrası (NS) Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p[a]
	Median (Minimum-Maximum)	Median (Minimum-Maximum)	
NÖ PTH	298,1 (33,8-2671,5)	52,2 (15,5-173,0)	**<0,001**
NS PTH	85,3 (13,2-1468,1)	-	-
P[b]	**<0,001**		
NÖ Vitamin D	13,2 (1,0-104,4)	22,4 (12,6-74,1)	**0,001**
NS Vitamin D	15,6 (3,0-83,4)	-	-
P[b]	0,664		
NÖ Fosfor	4,6 (1,3-11,7)	3,3 (2,1-4,3)	**<0,001**
NS Fosfor	2,7 (1,0-4,8)	-	-
P[b]	**<0,001**		
NÖ Kalsiyum	9,0 (2,4-11,8)	9,3 (8,4-10,6)	**0,033**
NS Kalsiyum	9,6 (8,0-11,3)	-	-

[a] Mann Whitney U testi, [b] Wilcoxon testi

Hastaları total olarak değerlendirdiğimizde TAS düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı derecede düşük saptanırken, TOS değerleri ve OSI ise istatistiki açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.001, tüm gruplar için) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki TAS, TOS, OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
TAS	1.03±0.31	1.69±0.24	P<0.001[a]
TOS	34.15 (12.9-97.4)	10.25 (2.7-23.5)	P<0.001[b]
Oksidatif Stres Indeksi (OSI)	33.12(9.6-160.5)	6.02 (1.4-14.7)	P<0.001[b]

Değerler mean± std veya medyan (minimum-maximum) olarak verilmiştir. [a] student t testi, [b] Mann Whitney U

Çalışma grupları arasında ek hastalık varlıkları karşılaştırıldığında hasta grubunda HT oranı (p:0,026) kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunurken hipotiroidi oranı (p:0,002) ve hiperlipidemi (HL) oranı (p:0,001) kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Çalışma grupları arasında genel ek hastalık oranı ve diğer ek hastalık oranları benzer bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma Grupları Arasında Ek Hastalık Varlıklarının Karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		p
		n	(%)	n	(%)	
Ek hastalık varlığı	Var	69	(76,7)	25	(83,3)	0,443[a]
	Yok	21	(23,3)	5	(16,7)	
HT	Var	54	(60,0)	11	(36,7)	**0,026 [a]**
	Yok	36	(40,0)	19	(63,3)	
DM	Var	17	(18,9)	8	(26,7)	0,364 [a]
	Yok	73	(81,1)	22	(73,3)	
HİPOTİROİDİ	Var	4	(4,4)	8	(26,7)	**0,002 [b]**
	Yok	86	(95,6)	22	(73,3)	
KAH	Var	6	(6,7)	4	(13,3)	0,266 [b]
	Yok	84	(93,3)	26	(86,7)	
ASTIM	Var	3	(3,3)	4	(13,3)	0,065 [b]
	Yok	87	(96,7)	26	(86,7)	
HL	Var	1	(1,1)	6	(20,0)	**0,001 [b]**
	Yok	89	(98,9)	24	(80,0)	

Tablo 13. (Devamı)

VUR	Var	6	(6,7)	0	(0,0)	0,335 [b]
	Yok	84	(93,3)	30	(100,0)	
Hepatit C	Var	5	(5,6)	0	(0,0)	0,330 [b]
	Yok	85	(94,4)	30	(100,0)	
Paratiroid Adenomu	Var	4	(4,4)	1	(3,3)	>0,999 [b]
	Yok	86	(95,6)	29	(96,7)	
PKBH	Var	4	(4,4)	0	(0,0)	0,571 [b]
	Yok	86	(95,6)	30	(100,0)	
KOAH	Var	2	(2,2)	1	(3,3)	>0,999 [b]
	Yok	88	(97,8)	29	(96,7)	
Hepatit B	Var	3	(3,3)	0	(0,0)	0,572 [b]
	Yok	87	(96,7)	30	(100,0)	
Depresyon	Var	3	(3,3)	0	(0,0)	0,572 [b]
	Yok	87	(96,7)	30	(100,0)	
Hiperparatiroidizm	Var	2	(2,2)	0	(0,0)	>0,999 [b]
	Yok	88	(97,8)	30	(100,0)	

[a] Ki-kare testi, [b] Fisher testi
HL: Hiperlipidemi, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ,VUR: Vezikoüretral Reflü, PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı ,KAH: Koroner Arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus

Çalışma grupları arasında sosyodemografik özellikler karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyet, yaş ve sigara kullanımı arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde kontrol grubunda erkeklerin ve sigara içen bireylerin oranı diğer tüm gruplara göre (Sağlıklı nakil, osteopeni ve osteoporoz) anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. Diğer ikili kıyaslamalarda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kontrol grubunun ortanca yaş değeri sağlıklı nakil ve osteopeni gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Diğer ikili kıyaslamalarda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışma gruplarında BMI ve alkol kullanım oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışma Grupları Arasında Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

		Sağlıklı nakil	Osteopeni	Osteoporoz	Kontrol	p
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Erkek	18 (60,0)	17 (56,7)	18 (60,0)	2 (6,7)	**<0,001** [a]
	Kadın	12 (40,0)	13 (43,3)	12 (40,0)	28 (93,3)	
Yaş		41,5 (20,0-68,0)	39,5 (22,0-67,0)	46 (21,0-64,0)	54 (22,0-79,0)	**0,001** [b]
BMI		27,2 (16,2-41,3)	27,7 (21,7-48,2)	26 (14,6-38,6)	28,8 (17,2-41,0)	0,124 [b]
Sigara kullanımı	Var	11 (36,7)	8 (26,7)	7 (23,3)	1 (3,3)	**0,018** [a]
	Yok	19 (63,3)	22 (73,3)	23 (76,7)	29 (96,7)	
Alkol kullanımı	Var	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (3,3)	>0,999[c]
	Yok	29 (96,7)	29 (96,7)	30 (100,0)	29 (96,7)	

[a] Ki-kare testi, [b] Mann Whitney U testi (Ortanca (min-max) değerler sunulmuştur.), [c] Fisher testi

Çalışma gruplarında nakil öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında nakil öncesi PTH, vitamin D ve fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde nakil öncesi PTH ve fosfor düzeyleri kontrol grubunda diğer tüm gruplara (Sağlıklı nakil, Osteopeni ve Osteoporoz) göre daha düşük bulunurken nakil öncesi vitamin D düzeyleri kontrol grubunda Sağlıklı nakil ve Osteopeni gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Nakil öncesi PTH, vitamin D ve fosfor düzeyleri için yapılan diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 15).

Çalışma gruplarına göre nakil öncesi kalsiyum değeri, nakil sonrası tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma gruplarında nakil öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerin karşılaştırılması

	Sağlıklı nakil	Osteopeni	Osteoporoz	Kontrol	p[a]
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
NÖ PTH	399,5 (51,0-1729,7)	287,3 (40,3-2671,5)	287,1 (33,8-1662,0)	52,2 (15,5-173,0)	**<0,001**
NS PTH	83,8 (43,5-833,2)	81,8 (32,6-1468,1)	94,5 (13,2-551,3)		0,338
P[b]	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**		
NÖ Vitamin D	9,6 (1,0-44,8)	13 (3,0-61,6)	17,7 (4,1-104,4)	22,4 (12,6-74,1)	**<0,001**
NS Vitamin D	15,9 (3,0-33,6)	20,1 (4,9-83,4)	13,9 (5,3-37,7)		0,226
P[b]	0,192	0,329	0,120		
NÖ Fosfor	3,9 (1,3-11,7)	4,8 (3,2-10,3)	4,9 (1,8-7,7)	3,3 (2,1-4,3)	**<0,001**
NS Fosfor	2,7 (1,4-4,8)	2,8 (1,5-4,3)	2,7 (1,0-4,0)		0,878
P[b]	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**		
NÖ Kalsiyum	8,9 (4,7-10,2)	8,9 (7,4-10,4)	9,3 (2,4-11,8)	9,3 (8,4-10,6)	0,053
NS Kalsiyum	9,4 (8,6-10,5)	9,7 (8,0-10,9)	9,8 (8,2-11,3)		0,072

[a] Mann Whitney U testi, [b] Wilcoxon testi

Tüm çalışma gruplarının kendi aralarında TAS, TOS ve OSİ değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 16). Hasta grubunda kemik mineral yoğunluğu azaldıkça TOS ve OSİ' nin arttığı TAS 'ın azaldığı dikkati çekmektedir.

Tablo 16. Sağlıklı Nakil, Osteoporoz, Osteopeni ve Kontrol Gruplarının TAS, TOS Ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması

	TAS	TOS	OSİ
Sağlıklı Nakil	1,27±0,24	20,75 (12,9-43,5)	15,77 (9,6-46,3)
Osteopeni	1,08±0,21	29,3 (16,4-51,4)	28,79 (15,6-105,1)
Osteoporoz	0,75±0,25	50,25 (17,9-97,4)	74,58 (29,8-160,5)
Kontrol	1,69±0,24	10,25 (2,7-23,5)	6,02 (1,4-14,7)
I vs II	p=0.012[a]	p<0,001[b]	p<0,001[b]
I vs III	p<0.001[a]	p<0,001[b]	p<0,001[b]
I vs IV	p<0.001[a]	p<0,001[b]	p<0,001[b]
II vs III	p<0.001[a]	p<0,001[b]	p<0,001[b]
II vs IV	p<0.001[a]	p<0,001[b]	p<0,001[b]
III vs IV	p<0.001[a]	p<0,001[b]	p<0,001[b]

Değerler mean± std veya medyan (minimum-maximum) olarak verilmiştir.
a:One way ANOVA B:Mann Whitney U

Çalışma grupları arasında ek hastalık varlığı ve türleri karşılaştırıldığında gruplar arasında hipotiroidi, hiperlipidemi ve Vezikoüretral Reflü (VUR) varlığı arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Anlamlılığın kaynağı post hoc analizler ile incelendiğinde kontrol grubunda hipotiroidisi bulunan ve hiperlipidemisi bulunan bireylerin oranı diğer tüm gruplara göre (Sağlıklı nakil, osteopeni ve osteoporoz) anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Diğer ikili kıyaslamalarda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Osteopenisi bulunan hastalarda VUR oranı osteoporoz ve kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Diğer ikili kıyaslamalarda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 17).

Çalışma grupları arasında genel olarak ek hastalık varlığı ve incelenen diğer ek hastalıklar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Çalışma Grupları Arasında Ek Hastalık Varlığının ve Türlerinin Karşılaştırılması

		Sağlıklı nakil	Osteopeni	Osteoporoz	Kontrol	p
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Ek hastalık varlığı	Var	22 (73,3)	22 (73,3)	25 (83,3)	25 (83,3)	0,622[a]
	Yok	8 (26,7)	8 (26,7)	5 (16,7)	5 (16,7)	
HT	Var	16 (53,3)	17 (56,7)	21 (70,0)	11 (36,7)	0,078 [a]
	Yok	14 (46,7)	13 (43,3)	9 (30,0)	19 (63,3)	
DM	Var	9 (30,0)	2 (6,7)	6 (20,0)	8 (26,7)	0,121 [a]
	Yok	21 (70,0)	28 (93,3)	24 (80,0)	22 (73,3)	
HİPOTİROİDİ	Var	2 (6,7)	0 (0,0)	2 (6,7)	8 (26,7)	**0,004 [b]**
	Yok	28 (93,3)	30 (100,0)	28 (93,3)	22 (73,3)	
KAH	Var	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	4 (13,3)	0,839 [b]
	Yok	28 (93,3)	28 (93,3)	28 (93,3)	26 (86,7)	
ASTIM	Var	1 (3,3)	2 (6,7)	0 (0,0)	4 (13,3)	0,209 [b]
	Yok	29 (96,7)	28 (93,3)	30 (100,0)	26 (86,7)	
HL	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	6 (20,0)	**0,004 [b]**
	Yok	30 (100,0)	30 (100,0)	29 (96,7)	24 (80,0)	
VUR	Var	1 (3,3)	5 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	**0,015 [b]**
	Yok	29 (96,7)	25 (83,3)	30 (100,0)	30 (100,0)	
Hepatit c	Var	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	0 (0,0)	0,753 [b]
	Yok	29 (96,7)	28 (93,3)	28 (93,3)	30 (100,0)	
Paratiroid Adenomu	Var	3 (10,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (3,3)	0,396 [b]
	Yok	27 (90,0)	30 (100,0)	29 (96,7)	29 (96,7)	
PKBH	Var	2 (6,7)	0 (0,0)	2 (6,7)	0 (0,0)	0,329 [b]
	Yok	28 (93,3)	30 (100,0)	28 (93,3)	30 (100,0)	
KOAH	Var	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (3,3)	>0,999 [b]
	Yok	29 (96,7)	30 (100,0)	29 (96,7)	29 (96,7)	
Hepatit B	Var	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	>0,999 [b]
	Yok	29 (96,7)	29 (96,7)	29 (96,7)	30 (100,0)	
Depresyon	Var	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	>0,999 [b]
	Yok	29 (96,7)	29 (96,7)	29 (96,7)	30 (100,0)	
Hiperparatiroidizm	Var	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,999 [b]
	Yok	29 (96,7)	29 (96,7)	30 (100,0)	30 (100,0)	

[a] Ki-kare testi, [b] Fisher testi HL: Hiperlipidemi, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ,VUR: Vezikoüretral Reflü, PKBH: Polikistik Böbrek Hastalığı ,KAH: Koroner Arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus

Tüm çalışma grubunda ölçümler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde TAS ile TOS arasında yüksek düzeyde ve negatif yönlü (Rho:-0,761 , p<0,001) bir korelasyon bulundu. Nakil öncesi PTH düzeyi ile TOS arasında pozitif yönlü orta düzeyde, TAS arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki bulundu. Nakil öncesi fosfor düzeyi ile TOS arasında pozitif yönlü orta düzeyde, TAS arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki bulundu. Nakil öncesi PTH ve OSİ arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon saptandı. Nakil öncesi vitamin D ile OSİ arasında düşük düzeyde negatif yönlü bir korelasyon bulundu. Nakil öncesi fosfor düzeyleri ile OSİ arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. Tüm Çalışma Grubunda Ölçümler Arasındaki Korelasyonların İncelenmesi

	TAS		TOS		OSİ	
	Rho	p[a]	Rho	p[a]	Rho	p[a]
BMI	0,126	0,163	-0,157	0,087	-0,162	0,076
Yaş	0,113	0,219	-0,116	0,207	-0,128	0,162
NÖ PTH	-0,453	<0,001	0,425	<0,001	0,458	<0,001
NÖ Vitamin D	0,160	0,081	-0,059	0,522	-0,110	0,231
NÖ Fosfor	-0,359	<0,001	0,393	<0,001	0,411	<0,001
NÖ Kalsiyum	0,129	0,159	-0,019	0,837	-0,067	0,466
NS PTH	-0,109	0,308	0,155	0,145	0,130	0,223
NS Vitamin D	-0,064	0,551	0,019	0,857	0,035	0,740
NS Fosfor	0,110	0,301	-0,050	0,640	-0,065	0,541
NS Kalsiyum	-0,089	0,407	0,181	0,087	0,155	0,146
TAS	1	-	-0,761	<0,001	-0,893	<0,001
TOS	-0,761	<0,001	1	-	0,966	<0,001

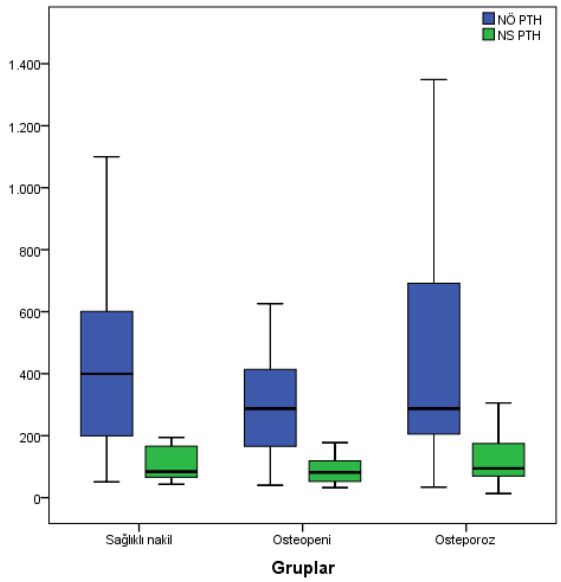
[a] Spearman korelasyon analizi

Osteporoz gelişiminin bağımsız belirleyicileri çok değişkenli analizler ile incelendiğinde VKI [OR (%95GA): 0,869 (0,785-0,961)] ve HT varlığı [OR (%95GA): 3,061 (1,060-8,835)] osteporoz gelişimini etkileyen bağımsız birer faktör olarak tespit edilmiştir (Tablo 19).

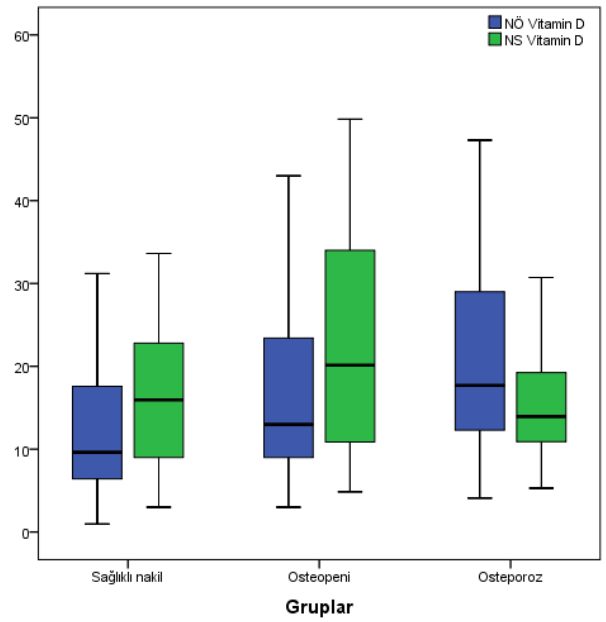
Tablo 19. Osteoporozun bağımsız belirleyicilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile belirlenmesi

	OR	Alt sınır	Üst sınır	p	OR	Alt sınır	Üst sınır	p
Cinsiyet (Erkek)	2,100	1,014	4,348	**0,046**	1,422	0,437	4,628	0,558
Yaş	0,978	0,969	0,987	**<0,001**	1,019	0,978	1,061	0,374
VKI	0,960	0,945	0,974	**<0,001**	0,869	0,785	0,961	**0,006**
Sigara kullanımı	3,207	1,520	6,763	**0,002**	0,424	0,115	1,561	0,197
NÖ PTH	0,999	0,998	1,000	**0,038**	1,001	1,000	1,002	0,130
NÖ Vitamin D	0,967	0,949	0,985	**<0,001**	1,023	0,991	1,057	0,160
NÖ Fosfor	0,813	0,742	0,890	**<0,001**	1,042	0,769	1,411	0,791
NÖ Kalsiyum	0,884	0,844	0,926	**<0,001**	0,827	0,583	1,173	0,286
TOS	0,542	0,415	0,708	**<0,001**				
TAS	0,968	0,949	0,987	**0,001**	1,026	0,995	1,057	0,100
OSI	0,945	0,917	0,974	**<0,001**				
Hipertansiyon varlığı	1,598	0,777	3,285	0,202	3,061	1,060	8,835	**0,039**
DM varlığı	3,207	1,520	6,763	**0,002**	0,851	0,248	2,925	0,798
Hipotiroidi varlığı	4,657	2,158	10,049	**<0,001**	1,062	0,157	7,183	0,951
Hiperlipidemi varlığı	5,898	2,684	12,960	**<0,001**	0,505	0,043	5,951	0,588
VUR varlığı	5,444	2,494	11,887	**<0,001**	0,048	<0,001	7,036	0,232

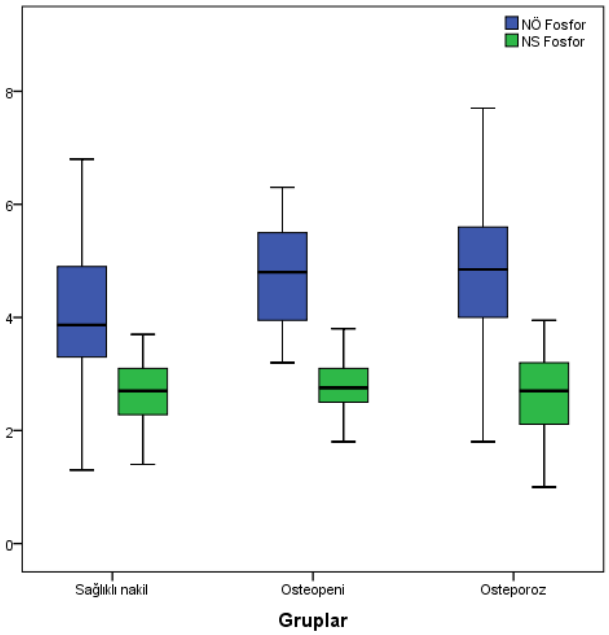
Nagelkerke R^2 :0,493



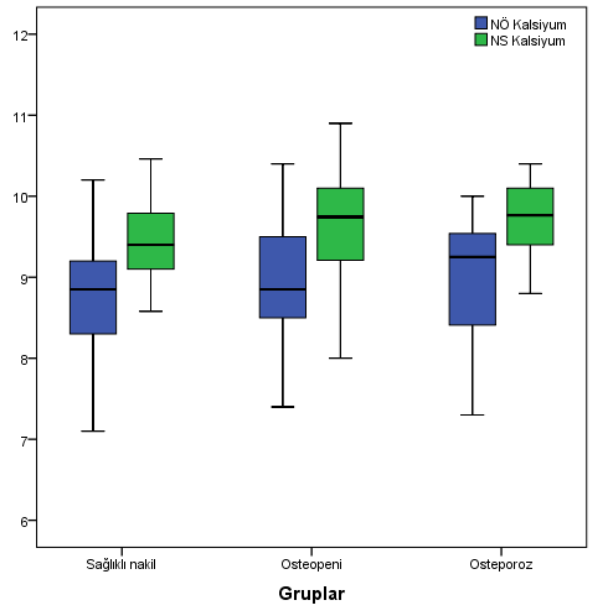
Şekil 2. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi ve Sonrası PTH Düzeyleri Karşılaştırılması



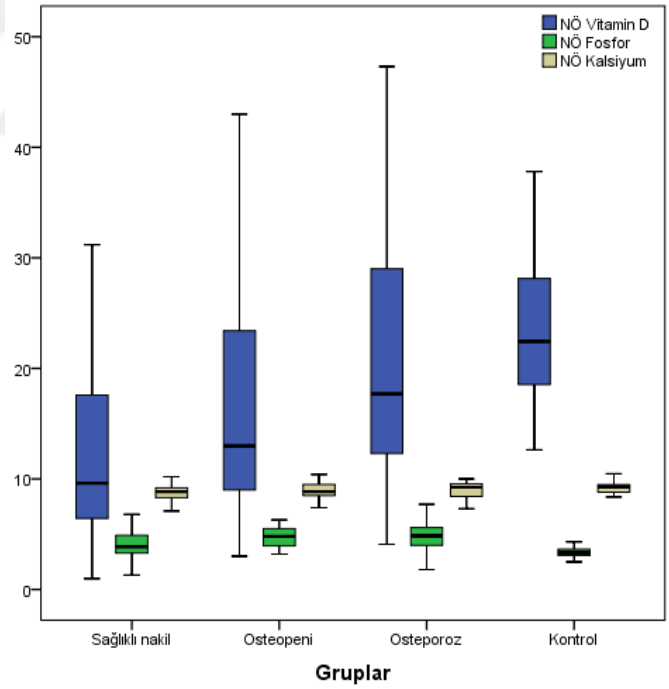
Şekil 3. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi ve Sonrası Vitamin D Düzeyleri Karşılaştırılması



Şekil 4. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi ve Sonrası Fosfar Düzeyleri Karşılaştırılması



Şekil 5. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi ve Sonrası Kalsiyum Düzeyleri Karşılaştırılması



Şekil 6. Sağlıklı Nakil, Osteopeni ve Osteoporoz Gruplarındaki Nakil Öncesi Kalsiyum, Fosfor, Vitamin D ve Kontrol Grubundaki Kalsiyum, Fosfor, Vitamin D Düzeyleri Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

İnsanlarda, oksidatif stresin kemik üzerine etkileri klinik çalışmalara rağmen yeterince açık değildir. Osteoporoz oluşum mekanizmalarında reaktif oksijen bileşiklerinin etkilerine dair in vivo ve in vitro veriler mevcuttur (65, 66). Çalışmamızda böbrek nakilli hastalarda oksidatif stres durum göstergesi olarak kabul edilen TAS ve TOS çalışarak OSİ hesapladık ve böbrek nakilli olmayan grupla karşılaştırdık böylece osteoporoz ile oksidatif stres ilişkisini araştırdık.

Kandilci ve ark. çalışmasında obez ve obez olmayan bireylerde TAS, TOS ve tiyol disülfit ölçümü yapmıştır. Kontrol grubunun BMI ortalaması 21,8±1,7 iken obez olan grubunun BMI ortalaması 34,5±3,9 olarak bildirilmiştir. Obez olmayan grup ile karşılaştırıldığında obez olan grubunun TAS değeri düşük; TOS ve OSİ değeri istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ve sonuç olarak obez bireylerde oksidatif stresin parametreleri artmış saptanmıştır (67). Çalışmamızda TAS ile BMI arasında pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki TOS ve OSİ arasında düşük düzeyde negatif yönlü bir ilişki gözlendi. Çalışmamızda kontrol grubunun BMI ortalaması 28 (17,2-41,0) hasta grubunun BMI ortalaması 27 (14,6-48,2) olup çalışmamızda obez bireylerin olmaması bu sonucun sebebi olabilir. Ancak çalışmamızda da BMI osteoporoz gelişimi etkileyen bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur.

Dilek ve ark. çalışmasında postmenopozal hipertansif kadınlarda KMY' yi incelemiş. Çalışmaya 42 hipertansif, 53 normotansif postmenopozal dönemdeki 95 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada hipertansif gruptaki hastaların proksimal femurdaki T ve Z skoru normotansif gruba göre daha düşük bulunmuş ancak literatürdeki diğer benzer çalışmalarda olduğu gibi, proksimal femurdaki KMY kaybı ile HT arasındaki ilişkinin ortaya konması için geniş çaplı hasta gruplarının olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgusu yapılmıştır (68). Çalışmamızda HT varlığı osteoporoz gelişimini etkileyen bağımsız bir faktör olarak tespit edildi.

Yılmaz ve ark. çalışmasına 34 postmenopozal osteoporuzu olan, 15 postmenopozal osteoporozu olmayan katılımcı alınmıştır. Postmenopozal osteoporoz grubunda TAS düzeyinde azalma, TAS ile KMY arasında zayıf negatif yönlü ilişki bulunmuştur (69). Çalışmamızda renal transplantasyonlu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAS düzeyi azalmış bulundu. Aynı zamanda hasta grup içinde KMY ile belirlenen sağlıklı grup, osteopeni ve osteoporoz grubunda sırasıyla TAS değerinin giderek azaldığı saptandı.

Dikker ve ark. çalışmasında postmenopozal osteoporozlu hastalarda oksidatif stres parametrelerinin düzeyinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu açıdan çalışmaya osteoporoz tanısı konulmuş 40 postmenopozal dönemdeki ve yine osteoporozu olmayan 40 postmenopozal dönemdeki kadın dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise premenopozal dönemdeki osteoporoz tanısı almamış olan 30 kadından oluşturulmuştur. Oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla serumda MDA ve PK (Protein karbonil) düzeyleri ile TAS ölçülmüştür. MDA' nın postmenopozal grupların her ikisinde de azaldığı, PK düzeylerinin ise osteoporozu olmayan postmenopozal grupta arttığı saptanmıştır. TAS düzeyleri ise gruplar arasında bir farklılık göstermemiştir (70).

Erdoğdu ve ark. çalışmalarında menopoz dönemindeki ve hormon replasman tedavisi almayan, başka kronik hastalığı olmayan, yaşları 45-55 arasında 40 kişi ile hasta grubu; âdet periyodu düzenli olan, kronik hastalığı olmayan, yaşları 25-40 arasında 40 katılımcıyla da kontrol grubu oluşturmuştur. Çalışmada kontrol grubunda TOS değeri istatistiki olarak önemli derecede artmış saptanırken TAS değeri ise kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (71). Çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış grubun TAS değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı. Hasta grubunda TOS değeri ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Hasta grubunun OSI düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı ölçüde yüksekti. Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunun ek hastalıkları mevcut olup ancak istatistiksel olarak çalışma grupları arasında genel ek hastalık oranı ve diğer ek hastalık oranları benzer bulunmuştu. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının ek hastalıkları olmasına rağmen Erdoğdu ve arkadaşlarının ek hastalıkları olmayan

katılımcılar ile yapmış olduğu çalışmadakine benzer sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubunun ek hastalıklarının benzer olması istatistiksel olarak fark yaratmamış olduğu düşünülebilir.

Çelikel ve ark. çalışmalarında postmenopozal dönemdeki 95 hastayı KMY ölçümlerine göre normal, osteopeni ve osteoporoz olmak üzere üç gruba ayırmış olup hastalarda serum TAS, TOS ve PON1, ARE enzim aktiviteleri kalorimetrik yöntem ile ölçmüştür. Katılımcıların ek hastalıkları yokmuş. Çalışmada osteopeni ve osteoporoz gruplarında serum TOS düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı ancak bunun önemli bir fark olmadığı belirtilmiştir. Gruplar arasında serum TAS değerinde istatistiki açıdan anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (72).

Sharma ve ark. postmenopozal osteoporoz tanısı almış 35 hasta, sağlıklı menopoz sonrası 30 kadın ve üreme çağındaki 30 sağlıklı kadınlar dahil olmak üzere, 21-65 yaşları arasındaki 95 kişide kemik mineral yoğunluğu ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştırdığı bir çalışmada TAS düzeyleri osteoporotik postmenopozal grupta, sağlıklı postmenopozal kadınlara ve sağlıklı üreme çağındaki sağlıklı doğurgan kadınlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (73). Çalışmamızda da osteoporozu olan grupta osteoporozu olmayan gruba göre TAS azalmakta ve kemik mineral yoğunluğu azaldıkça TAS' ında azalmakta olduğu görüldü.

Zhou ve ark. postmenopozal osteoporozlu hastalarda oksidatif stres biyobelirteçlerinin incelendiği bir meta analiz yapmışlardır. 124 denekle yapılan 2 çalışmayı içeren meta-analizde TAS düzeyi açısından, rastgele etkiler modeli altında postmenopozal osteoporoz grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark olmadığını ortaya çıkarmıştır (74).

Deveci ve ark. yapmış olduğu çalışmada yaşları 51-67 arasında değişen, osteoporoz tanısı alan 25 kadın hasta ile yaşları 50-68 arasında değişen 10 sağlıklı kadın arasında karşılaştırma yapılmış olup hasta ve sağlıklı bireylerin kan örneklerinden alınan plazma örneklerinde PON1 (Plasma Paraoxonase) aktivitesi, HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein), TSA (Total Sialic Acid), TOS ve TAS

düzeyleri ölçülmüştür. Plazma PON1 aktivitesi, TAS ve HDL düzeyleri osteoporozlu hastalarda sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca osteoporozlu hastalarda plazma TSA ve TOS değerleri sağlıklı gruba göre istatistiki açıdan anlamlı yüksek saptanmıştır (75). Yapmış olduğumuz çalışmada da renal transplantasyonlu osteoporozlu hastalar ile osteoporoz ve osteopenisi olmayan transplantasyonlu hastalar karşılaştırıldığında TAS, TOS, OSİ değerleri arasında istatistiksel açıdan fark olduğu bu farkın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da görüldüğü dikkati çekmektedir. Çalışmamızda da kemik mineral yoğunluğu azaldıkça TAS azalmakta olup TOS ve OSİ artmakta olduğu dikkati çekmektedir.

Demir 80 geriatrik hasta ile çalışmış olup bu hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplar osteoporozu olan 40 hasta ve osteoporozu olmayan 40 hastadan oluşturulmuştur. Gruplar kıyaslandığında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiki olarak bir farklılık görülmemiştir ve kronik hastalıkları olanlar, sigara, alkol kullanımı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Osteoporozu olmayan grup ile karşılaştırıldığında osteoporozu olanlarda TAS ve OSİ değerleri istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın TOS anlamlı yüksek bulunmuştur (76). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada osteoporozu olan grup ile sağlıklı nakil, osteopeni ve kontrol gruplarının TAS, TOS ve OSİ değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi. Geriatrik hasta grubunda benzer antioksidan sistemlerinin aktif olması ve ek kronik hastalıklarının olmaması iki grup arasında TAS ve OSİ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmamasının sebebi olmuş olabilir.

Madenci ve ark. yapmış olduğu 119 kadın katılımcının olduğu (60 osteoporozlu hasta ve 59 osteoporozu olmayan kontrol) çalışmada TOS değeri açısından iki grup kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ; bununla birlikte TAS hasta grubunda kontrollere göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (77). Çalışmaya kronik hastalığı olmayanlar, sigara ve alkol tüketimi olanlar dahil edilmemiştir. Çalışmamızda osteoporozlu hasta grubu ile kontrol grubunun TAS ve TOS değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı. Hasta grubumuzun aynı zamanda renal transplantasyonlu olması TOS açısından kontrol grubu ile anlamlı farklılığı oluşturmuş olabilir.

Ağlamış ve ark. bir çalışmasında tibia fraktürü mevcut 9 kadın, 11 erkek toplam 20 hasta ile femur fraktürü mevcut 11 kadın, 9 erkek toplam 20 hastayla çalışılmıştır. Kontrol grubu olarak da fraktürü olan grup ile benzer özelliklere sahip 40 katılımcı seçilmiştir. Çalışma sonucunda tibia ve femur fraktürlerinde OSI artmıştır, TAS değeri azalmıştır. Vücutta meydana gelen kırığın oksidatif stresi arttırdığı düşünülmüş olup aynı çalışmada TOS değeri ise tibia ve femur kırıklarında anlamlı derecede yükselmiştir (78).

Campise ve ark. kontrol grubunun olmadığı 112 renal transplantasyonlu hastada yaptıkları çalışmada, reaktif oksijen radikalleri ile değerlendirdikleri oksidatif stresin arttığını ve TAS' ın düştüğünü bulmuşlardır (79). Çalışmamızda da hasta grubunda TAS düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiki açıdan anlamlı derecede düşük bulundu. Çalışmamızda renal transplantasyonlu hastalar arasında oluşturduğumuz gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kemik mineral yoğunluğu azaldıkça TAS' ın azaldığı bulundu.

Yılmaz ve ark. çalışmasında kronik böbrek hastalığı mevcut katılımcılarda İndoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO) düzeyi ve aktivitesi araştırılmış ve TOS, TAS ve OSI hesaplanarak oksidatif denge belirlenmeye çalışılmıştır. 20'si periton diyalizi (PD grubu), 19'u hemodiyaliz (HD grubu) ve 21'i böbrek transplantasyonu olmak üzere 60 hasta ve 21 kişilik kontrol grubunu çalışmaya dahil edilmiştir. PD ve HD gruplarındaki TAS' ın kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur. PD grubunda TAS düzeyleri böbrek transplantasyonlu grubuna göre anlamlı derecede azalmış ve PD grubunda TOS düzeyleri HD ve böbrek transplantasyon gruplarına göre daha yüksekti. Çalışmamızda da hasta grubunda TAS değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük tespit edildi. TOS ve OSİ ise hasta grubunda artmış bulundu. Hasta grupları arasında kemik mineral yoğunluğu azaldıkça TAS azaldığı TOS ve OSİ düzeyinin arttığı saptandı. Bu iki çalışmadaki sonuçlar düşünüldüğünde böbrek hasarı durumunda TAS ın azaldığı TOS ve OSİ değerinin arttığı aynı durumunun osteoporoz, osteopeni gelişen hastalarda hem de gelişmeyen hastalar ile kontrol grubu karşılaştırdığında karşımıza çıktığı görülmektedir. Böbrek hasarının ve kemik mineral yoğunluğunu azaltan etkenlerin TOS a katkı yapan durumları arttığı TAS ı azalttığı düşünülebilir.

Kırbaş ve ark. yeni tanı 42 Parkinson hastası (24 erkek, 18 kadın, 47-66 yaş arası) ve 40 sağlıklı kişiyle oluşturduğu kontrol grubunun olduğu bir çalışması mevcuttur. Parkinson hastalarının oksidatif durumunu serum TOS ve TAS ölçümü ve OSI hesaplayarak değerlendirmeyi amaçlamışlar. Parkinson hastalarının TAS değeri kontrollere göre anlamlı derecede düşük ve TOS düzeyi ise kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Neticede Parkinson hastalarında yüksek TOS ve OSI düzeylerinin yanı sıra düşük TAS düzeylerinin de bulunması, Parkinson hastalığının patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli rolünü desteklediği yönde bir çıkarımları Kırbaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (80).

Gökdemir ve ark. çalışmasında kararsız angina pektoris (USAP) ile ST elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsünün (NSTEMI) ilk değerlendirmesinde bu olgular üzerine oksidatif stres ve enflamasyonun rolünü saptamayı amaçlanmıştır. NSTEMI tanısı bulunan 47 ve USAP tanısı bulunan 40 kişi çalışmaya dahil edilmiş. Olgularda plazma TOS ve OSI düzeylerinin NSTEMI' de USAP hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (81).

İçme ve ark. 34 iskemik serebrovasküler hastalık tanısı olan kişi ile aktif hastalığı bulunmayan 34 gönüllü arasında yaptığı bir çalışmada hasta grubunda TOS ve OSI düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında TAS düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir (82). Çalışmamızda ise hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAS düşük iken TOS ve OSİ yüksek bulundu. TAS değerinin çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük çıkması çalışmamızdaki katılımcıların ek hastalıklarının olması gibi ek oksidatif stres oluşturacak etkenlerin varlığının farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Kavaklı ve ark. acil servise başvuran bilgisayarli tomografi ile değerlendirilip pulmoner emboli tanısı almış 27 hasta ile 30 sağlıklı gönüllün kontrol grubu olarak alındığı bir çalışmada pulmoner emboli teşhisinde oksidatif stres rolünü ve akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda oksidatif stres değişikliklerini saptamayı amaçlamışlar. Kontrol grubu ile kıyaslandığında TOS ve OSI düzeylerinin hastalarda arttığı ama TAS düzeylerinde iki grup arasında fark olmadığı tespit edilmiştir (83).

Bizim çalışmamızda TOS ve OSİ hasta grubunda artmış olmasına rağmen TAS düzeylerinin de düşük çıkması hasta grubunun ek hastalıklarının olmasından kaynaklanmış olabilir.

Zengin ve ark. 45 meme kanseri teşhisi alan kadın ve sağlıklı 46 kadını dahil ettiği bir çalışma yapmıştır. Meme kanseri teşhisi olanlar sağlıklı kadınlar ile kıyaslandığında TOS düzeyi artmış, TAS düzeyi azalmış, OSİ düzeyi yüksek saptanmıştır. Çalışma sonucunda TOS, TAS ve OSİ düzeylerinin meme kanseri teşhisli kadınlar ile sağlıklı kadınların ayrımında yararlanılabilecek parametreler olabileceği belirtilmiştir (84).

Kırbaş ve ark. Parkinson hastaları, İçme ve ark. iskemik inme tanısı olan hastaları, Kavaklı ve ark. pulmoner emboli tanısı almış hastaları, Zengin ve ark. meme kanseri teşhisi alan hastaları sağlıklı gruplar ile karşılaştırdıkları çalışmalarda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla TAS değeri azalmış, TOS ve OSİ değerleri artmış bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da renal transplantasyonlu grup ile kontrol grubu kıyaslandığında TAS değeri azaldığı TOS ve OSİ değerinin artmış olduğu saptandı. Bu benzer sonucunun osteoporoz durumunda normal ve osteopenisi olan renal transplantasyonlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu tespit edildi. Buradan kronik hastalık süreçlerinde TAS azaldığı, TOS ve OSİ arttığı düşünülebilir. Bu durumda aynı sürecinin osteoporoz gelişimine katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

Halaçoğlu ve ark. akut multipl skleroz (MS) atağı sebebiyle tedavi altındaki 25 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında hastalara bir hafta boyunca yüksek doz metilprednizolon (1000mg/gün) vermiştir. Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında TAS, TOS ve OSİ düzeyleri belirlenmiştir. Bu hastalarda tedavi sonrası TAS düzeyinin tedavi öncesine kıyasla anlamlı derecede yükseldiği, tedavi öncesi TOS düzeyinin tedavi sonrasına kıyasla anlamlı derece azaldığı saptanmıştır. Tedavi öncesi OSİ düzeyinin tedavi sonrasına kıyasla istatistiki açıdan anlamlı ölçüde düştüğü saptanmıştır (85). Bu çalışmada tedavi sonrası TOS ‘un tedavi öncesine kıyasla düşük bulunması metilprednizolon tedavisinin oksidatif stresi azaltmakta etkili olabileceği sonucunu yaratmaktadır. Buradan hareketle uygun tedavi ile renal

transplantasyonlu osteoporoz gelişmiş hastalarda TAS değerinin arttırılabileceği TOS ve OSİ değerinin azalabileceği ve bunun osteoporoz tedavisine katkı sağlayabileceği düşünülebilir ve benzer çalışmalar geliştirilebileceği düşünülebilir.

Yapılan tüm çalışmalar tarandığında literatürde renal transplantasyonlu hastalarda oksidatif stres ile osteoporoz arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönden çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağının düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Renal transplantasyonlu hastalar renal transplantasyonlu olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAS değeri azalmış, TOS ve OSİ değeri artmış olarak bulundu. Çalışma grupları arasında genel ek hastalık oranı ve diğer ek hastalık oranları benzer bulundu. Bu açıdan renal transplantasyon öncesi ve sonrası süreçlerin TAS değerini azalttığı ,TOS ve OSI değerlerini artırdığı düşünülebilir.

Renal transplantasyonlu hastalar arasında osteoporoz ve osteopeni gelişen hastalar ile KMY' si normal olan hastalar renal transplantasyonlu olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında osteoporozu olan hastalarda diğer gruplara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak TAS değerinin azaldığı TOS ve OSİ değerlerinin arttığı saptandı. Sonuç olarak hasta grubunda kemik mineral yoğunluğu azaldıkça TOS ve OSİ' nin arttığı TAS 'ın azaldığı dikkati çekmektedir. Osteoporozu olan hastalarda TOS' un artarken TAS' ın azalmasının osteoporoz gelişiminin nedeni mi sonucu mu olduğunun netleştirilmesi için daha geniş hasta gruplarında ek çalışmaların yapılması önerilir.

Çalışmamızda nakil öncesi PTH ve fosfor düzeyleri kontrol grubunda diğer tüm gruplara (Sağlıklı nakil, Osteopeni ve Osteporoz) göre daha düşük bulunurken nakil öncesi vitamin D düzeyleri kontrol grubunda Sağlıklı nakil ve Osteopeni gruplarına kıyasla anlamlı seviyede daha yüksek saptandı. Tüm çalışma grubunda ölçümler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde nakil öncesi PTH düzeyi ile TOS arasında pozitif yönlü orta düzeyde, TAS arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki bulundu. Nakil öncesi fosfor düzeyi ile TOS arasında pozitif yönlü orta düzeyde, TAS arasında negatif yönlü orta seviyede ilişki saptandı. Nakil öncesi PTH ve OSİ arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon bulundu. Nakil öncesi vitamin D ile OSİ arasında düşük seviyede negatif yönlü bir korelasyon saptadı. Nakil öncesi fosfor düzeyleri ile OSİ arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki saptandı. PTH, fosfor, vitamin D düzeyleri ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin ortaya konabilmesi için daha geniş hasta gruplarında nakil öncesi TAS, TOS, OSİ düzeyleri ile KMY' nin dahil edildiği çalışmaların yapılması önerilebilir.

Çalışmamızda osteoporoz gelişiminin bağımsız belirleyicileri çok değişkenli analizler ile incelendiğinde VKI ve hipertansiyon varlığı osteoporoz gelişimini etkileyen bağımsız birer faktör olarak tespit edildi. Ancak VKI ve hipertansiyon varlığı ile osteoporoz arasındaki ilişkinin belirlenmesi için hipertansiyon dışında kronik hastalığı olmayan geniş hasta grupları ile VKI' ne göre hastaların gruplara ayrıldığı (normal, fazla kilolu , obez …) ve benzer özelliklere (kronik hastalık, epidemiyolojik özellikler…) sahip geniş hasta gruplarında çalışması önerilmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Yakupoğlu Y, Özden E, Koçak B, ve ark. Bir üniversite hastanesinde üç yıllık böbrek nakli deneyimi .Turk Neph Dial Transpl 2009, 18: 76-81
2. Sezer S, Ozdemir FN, Ibis A, et al . Risk Factors for Osteoporosis in Young Renal Transplant Recipients. Transplantation Proceedings 2005;37(7):3116-8
3. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. N Engl J Med 1995 Feb 2;332(5):305-11
4. Bax BE, Alam AS, Banerji B, et al. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. Biochem Biophys Res Commun 1992 Mar 31;183(3):1153-8
5. Lean JM, Davies JT, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. J Clin Invest 2003 Sep;112(6):915-23
6. Bai XC, Lu D, Liu AL, et al. Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF-kappaB ligand expression in osteoblast. J Biol Chem 2005 Apr 29;280(17):17497-506
7. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. The American journal of medicine 2000;108(8):652-9
8. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, et al. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. J Clin Invest 1990 Mar;85(3):632-9
9. Öğüt S, Atay E. Yaşlılık ve oksidatif stres. SD Ü. Tıp Fak. Dergisi 2012, 19.2: 68-74
10. Karabulut B, Kabakçı T. Serbest radikaller. Akademi 1995, 1: 28-35
11. Fridovich IJS. The Biology of Oxygen Radicals: The superoxide radical is an agent of oxygen toxicity; superoxide dismutases provide an important defense. Science 1978, 201.4359: 875-880
12. Savaş HB. Klinik Biyokimyada kanıta dayalı yaklaşım: Akademisyen Kitabevi; 2019 p31-2
13. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. Kidney International 2014;85(1):49-61

14. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med 2013 Jun 4;158(11):825-30
15. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Am J Kidney Dis 2014 May;63(5):713-35
16. Festuccia F, Jafari MT, Moioli A, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. J Nephrol 2017 Apr;30(2):271-279
17. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet 2015 May 16;385(9981):1975-82
18. Soylemezoglu O, Duzova A, Yalçinkaya F, et al. Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. Nephrol Dial Transplant 2012 Oct;27 Suppl 3:iii146-51
19. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011 Jun;26(6):1862-71
20. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. Ann Intern Med 2015 Jun 2;162(11):ITC1-16
21. Seyahi N, Koçyiğit İ, Ateş K, Süleymanlar G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of 2020 Turkish Society of Nephrology Registry Report. Turkish Journal of Nephrology 2022;31(2):103-9
22. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease. Comprehensive Clinical Nephrology E-Book, 2018, 182
23. Tanrıverdi M. Kronik böbrek yetmezliği. Konuralp Medical Journal 2010, 2.2: 27-32
24. Bai X-Y, Miao D, Goltzman D, Karaplis A. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. Journal of Biological Chemistry 2003, 278.11: 9843-9849

25. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69(11):1945-53
26. Svára F. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): a new term for a complex approach. Journal of renal care 2009;35 Suppl 1:3-6
27. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. Semin Dial 2007 Sep-Oct;20(5):423-30
28. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. Rev Assoc Med Bras (1992) 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09
29. DeWolf S, Sykes M. Alloimmune T cells in transplantation. J Clin Invest 2017 Jun 30;127(7):2473-2481
30. Hogen R, DiNorcia J, Dhanireddy K. Antibody-mediated rejection: what is the clinical relevance? Curr Opin Organ Transplant 2017 Apr;22(2):97-104
31. Azzi J, Murakami N, Chandraker A. Transplantation in the Treatment of Renal Failure. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022
32. Yildiz A, Tütüncü Y, Yazici H, et al. Association between hepatitis C virus infection and development of posttransplantation diabetes mellitus in renal transplant recipients. Transplantation 2002;74(8):1109-13
33. Steddon S, Chesser A, Ashman N, Cunningham J. Oxford handbook of nephrology and hypertension: American Chemical Society; 2014 p278-311
34. Kazancıoğlu R. Periton Diyalizi Başvuru Kitabı Güncellenmiş 2. Baskı 2019 p311-318
35. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int 2014 Oct;25(10):2359-81
36. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int 1992 Nov;2(6):285-9
37. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, et al.Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporos Int 2012 Mar;23(3):949-55

38. Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. Osteoporos Int 2007 Jun;18(6):721-32
39. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. Osteoporos Int 2009 Oct;20(10):1633-50
40. Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. http://wwwshefacuk/FRAX. 2008.
41. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Pract 2010 Nov-Dec;16 Suppl 3(Suppl 3):1-37
42. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International 2013;24(1):23-57
43. Carvalho GP. Prevalência e impacto clínico dos distúrbios mineral e ósseo no pós-transplante renal em um hospital público de Salvador–Bahia (Brasil). Trabalho de conclusao de curso 2016
44. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. J Bone Miner Res. 1999 Mar;14(3):456-63
45. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2009;94(5):1483-90
46. Anastasilakis AD, Tsourdi E, Makras P, et al. Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendations for management from The European Calcified Tissue Society. Bone 2019 Oct;127:401-418
47. Reid DM, Nicoll JJ, Smith MA, et al. Corticosteroids and bone mass in asthma: comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Br Med J 1986 Dec 6;293(6560):1463-6
48. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002 Oct;13(10):777-87

49. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2001 Jan;16(1):97-103
50. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, et al. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015, 6.3: 331-336
51. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002, 33.2: 110-8
52. Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(11):4405-9
53. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995 Dec;41(12 Pt 2):1819-28
54. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull 1993 Jul;49(3):481-93
55. de Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JN, Vermeulen NP. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. Free Radic Biol Med 1999 Jan;26(1-2):202-26
56. Fraga CG, Oteiza PI, Galleano M. In vitro measurements and interpretation of total antioxidant capacity. Biochim Biophys Acta 2014 Feb;1840(2):931-4
57. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005 Dec;38(12):1103-11
58. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature 2000 Nov 9;408(6809):239-47
59. Ateş İ, Özkayar N, Yılmaz FM, et al. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda oksidatif stress düzeyi. Ortadoğu Tıp Dergisi 2018;10(1):45-50
60. Basu S, Michaëlsson K, Olofsson H, et al. Association between oxidative stress and bone mineral density. Biochem Biophys Res Commun 2001 Oct 19;288(1):275-9
61. Sontakke AN, Tare RS. A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. Clin Chim Acta 2002 Apr;318(1-2):145-8

62. Varanasi SS, Francis RM, Berger CE, et al. Mitochondrial DNA deletion associated oxidative stress and severe male osteoporosis. Osteoporos Int 1999;10(2):143-9
63. Çavdaroğlu B, Nurgül K, Başkol G, et al. Evaluation of protein and lipid oxidative stress in the patients with postmenopausal osteoporosis. Dicle Tıp Dergisi, 2014, 41.1: 71-77
64. Ershler WB, Harman SM, Keller ET. Immunologic aspects of osteoporosis. Dev Comp Immunol 1997 Nov-Dec;21(6):487-99
65. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, et al. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. Mol Cell Biochem 2007 Jan;295(1-2):45-52
66. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Yilmaz Z. Effects of calcitonin, risedronate, and raloxifene on erythrocyte antioxidant enzyme activity, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. Arch Med Res 2007 Feb;38(2):196-205
67. Kandilci M. Obez ve obez olmayan bireylerde total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan seviye (TOS) ve tiyol disülfit ölçümü: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; Master's Thesis 2018
68. Dilek TUK, Tok CE, Ertunç D, et al. Hipertansif postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu. T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:101-105
69. Yilmaz N, Eren E. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2009 Aug-Oct;21(4-5):353-7
70. Dikker O, Şahin M, Atar S, Bekpınar S. Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Oksidatif Stres Belirteçlerinin İncelenmesi. Turk J Osteoporos 2018;24:15-20
71. Erdoğdu BS. Postmenopozal Kadınlarda 25-Oh D3 Vitamini, Kan Lipit Parametreleri (Hdl, Ldl, Total Kolesterol, Trigliserit) ve Tas, Tos, pon ve Arilesteraz Düzeylerinin Değerlendirilmesi [M.S.]. Turkey: Necmettin Erbakan University (Turkey); 2017

72. Celikel OO, Yildirim F, Yildirim Z, et al. The Effect of Oxidative Stress and Antioxidant Capacity on Postmenopausal Bone Mineral Densitometry. GMJ 2022, 33: 140-145
73. Sharma T, Islam N, Ahmad J, Akhtar N, et al. Correlation between bone mineral density and oxidative stress in postmenopausal women. Indian journal of endocrinology and metabolism 2015;19(4):491-7
74. Zhou Q, Zhu L, Zhang D, et al. Oxidative Stress-Related Biomarkers in Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analyses. Disease Markers 2016;2016:7067984
75. Deveci HA, Nur G, Cicek H, et al. Evaluation of oxidative stress factors in patients with osteoporosis. Medicine Science 2017, 6.3: 479-82
76. Demir M. Geriatrik osteoporoz hastalarında oksidatif stres ve idrar deoksipiridinolin seviyelerinin değerlendirilmesi. Harran üniversitesi, Tıpta uzmanlık tezi 2013
77. Madenci E, Güçbey Ş, Koca İ, et al. Serum Total Oxıdatıve And Antıoxıdatıve Status In Patıents Wıth Postmenopausal Osteoporosıs. Nobel Medicus Journal 2015;11(1)
78. Ağlamış S. Femur ve tibia kırıklarında prolidaz enzim aktivitesi ve oksidatif stres indeksinin değerlendirilmesi/The evaluation of prolidase enzyme activity and oxidative stress index in femur and tibia fractures. PhD Thesis 2011
79. Campise M, Bamonti F, Novembrino C, et al. Oxidative stress in kidney transplant patients1. Transplantation 2003;76(10):1474-8
80. Kirbas A, Kirbas S, Cure MC, Tufekci A. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with idiopathic Parkinson's disease. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia 2014;21(3):451-5
81. Gökdemir MT, Kaya H, Sögüt Ö, et al. The role of oxidative stress and inflammation in the early evaluation of acute non-ST-elevation myocardial infarction: an observational study/ST-yükselmesi olmayan akut miyokart enfarktüsünün erken degerlendirmesinde oksidatif stres ve enflamasyonun rolü: Gözlemsel bir çalisma. The Anatolian journal of cardiology 2013;13(2):131

82. İçme F, Erel Ö, Öztürk ZS, et al. The relationship of oxidative stress parameters with infarct volume and National Institutes of Health Stroke Scale in ischemic stroke / İskemik inmede oksidatif stres parametrelerinin infarkt volümü ve National Institutes of Health Stroke Scale ile ilişkisi. Turkish Journal of Biochemistry 2015;40(4):275-81
83. Kavakli HS, Çelik GK, Ahmedali A, et al. Importance of Oxidative Stress in Pathogenesis and its Value in Diagnosis of Pulmonary Embolism Patients/Oksidatif Stresin Patogenezdeki Önemi ve Pulmoner Embolili Hastalarin Tanisindaki Degeri. Journal of Academic Emergency Medicine 2012;11(1):19-22
84. Zengin İ, Koçer B, Demiray T, et al. Meme Kanserinde Oksidatif Stresin Prognostik Değeri ve Önemi. Online Turkish Journal of Health Sciences 2022, 7.3
85. Halaçoğlu F, Anlar Ö. Multipl Sklerozda Metilprednizolonun Oksidatif Strese Etkisi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2016;16(3):22-7