T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA TEMPOROMANDİBULAR RAHATSIZLIKLARIN SIKLIĞI

Dr. Nuri KOLLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR

KAHRAMANMARAŞ-2023

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA TEMPOROMANDİBULAR RAHATSIZLIKLARIN SIKLIĞI

Dr. Nuri KOLLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR

KAHRAMANMARAŞ-2023

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, mesleki gelişimime katkı sağlayan ve insan ilişkilerinde rehberlik eden değerli Bölüm Başkanım Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN' e,

Asistanlığım boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, emeğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR' e

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörüsünü eksik etmeden her konuda yardımcı olmaya çalışan değerli hocam Doç. Dr. Orçun ALTUNÖREN' e bilgi ve deneyimlerinizi paylaşarak mesleki gelişimime katkıda bulunan, zorluklarla karşılaştığımda bana yol gösteren ve başarılarımı destekleyen; ayrıca tıbbi bilgi ve becerilerimi artırmama yardımcı olarak beni daha iyi bir hekim olmamı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Kamile GÜL, Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN, Prof. Dr. Dilek TÜZÜN, Prof. Dr. Ayten OĞUZ, Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN, Doç. Dr. Murat ŞAHİN, Dr. Öğr. Üyesi Kadir GİŞİ, Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ÇİFTÇİOĞLU,Uzm. Dr. İlyas ÖZTÜRK, Uzm. Dr. Fatma Betül GÜZEL' e

Tıbbi onkoloji eğitimim boyunca bilgi ve yaklaşımı ile her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Gökmen AKTAŞ' a, rotasyon yaptığım süre zarfında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma,

Tez süresince yardımlarını esirgemeyen kulak-burun-boğaz hastalıkları Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gazi YILDIZ' a

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Uzm. Dr Mustafa Serhan ERAYMAN, Arş. Gör. Dr. Serhat KURA' ya,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan

Arkadaşlarıma, hastanemiz hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bana her zaman destek ve moral olan Neziha Ezgi ÖZELYAVUZ' a,

Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan, her daim yanımda olan, mutluluğuma ortak, dertlerime derman olan değerli aileme; sevgili babam Mustafa Çetin KOLLU, sevgili annem Nazife KOLLU ve sevgili abim Ceyhun KOLLU’ ya teşekkürlerimi sunarım.

Kahramanmaraş'ta meydana gelen ve 50.000'i aşkın insanımızın hayatını kaybettiği büyük depremde, aralarında çalışma arkadaşımız Arş. Gör. Dr. Ali KAHYA ve ailesini, diğer çalışma arkadaşlarımız ve yakınlarının da bulunduğu tüm kaybettiklerimizi saygı ve üzüntüyle anıyorum.

BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA TEMPOROMANDİBULAR RAHATSIZLIKLARIN SIKLIĞI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Nuri KOLLU

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KAHRAMANMARAS - 2023

ÖZET

Giriş: Temporomandibular Rahatsızlıklar (TMR) yetişkinlerin yaklaşık %3-15'ini etkiler ve tedavi gerektiren vakaların oranı yaklaşık %15'tir.Kronik böbrek hastaları (KBH) ve diyaliz hastalarında TMR sıklığının arttığı bilinmektedir. Böbrek nakli sonrası hastalarda birçok olumlu sonuç gözlenirken, Temporomandibular eklem (TME) rahatsızlıklarının durumu hakkında bilgi sahibi değiliz. Bizde çalışmamızda literatürde ilk defa böbrek nakilli hastalarda TMR sıklığını, etkileyen faktörleri; benzer özellikteki sağlıklı kişilerle ve hemodiyaliz hastaları ile Temporomandibular Rahatsızlıklar için Araştırma Teşhis Kriterleri (TMR/ ATK) (DC-TMD)'ne göre karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Bu kesitsel, vaka-kontrol çalışmasına 131 böbrek nakli hastası (TX-Böbrek nakli grubu), 30 hemodiyaliz tedavisi alan KBH hastası (Hemodiyaliz grubu) ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey (K-Kontrol grubu) dahil edildi. TMR; Temporomandibular Rahatsızlıklar için Teşhis Kriterlerine (DC-TMD) göre değerlendirildi.

Bulgular: Bizim alışmamızda böbrek nakilli hasta grubunda ise TME Semptom varlığı %100 oranındaydı, Exen-1'e Göre TME Ağrı %100 oranındaydı Exen-1'e Göre Fizik Muayene Bulgusu %78,6 oranındaydı. Çalışmamızda Hemodiyaliz tedavisi alan KBH' ı olan hastaların %16,7' sinde semptom vardı, %6,7' sinde ağrı vardı, 3,3' sinde fizik muayene bulgusu vardı, Sağlıklı birey grubunda ise %16,7' sinde semptom vardı, %3,3' ünde ağrı saptandı.

Sonuç: Çalışmamız böbrek nakilli hastalarda; TMR'yi HD tedavisi alan KBH hastaları ve sağlıklı birey arasında karşılaştıran ilk çalışmadır ve TMR sıklığının HD hastaları ve

sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Böbrek nakilli hastalarda; yaşam kalitesini etkileyebilecek TMR olasılığının farkında olunmalıdır ve bu nedenle bu hastalar, düzenli aralıklarla kapsamlı kulak burun boğaz ve diş muayenesinden geçmelidir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, Temporomandibular Eklem, Temporomandibular Rahatsızlıklar için Teşhis Kriterleri (DC-TMD)

Sayfa adedi: 90

Danışman: Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR

FREQUENCY OF TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS

(Specıalızatıon in Medıcıne)

Dr. Nuri KOLLU

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

KAHRAMANMARAS - 2023

SUMMARY

Introduction: Temporomandibular Disorders (TMR) affect approximately 3-15% of adults and the proportion of cases requiring treatment is approximately 15%. It is known that the frequency of TMR increases in chronic kidney patients (CKD) and dialysis patients. While many positive results are observed in patients after kidney transplantation, we do not have information about the status of temporomandibular joint (TMJ) disorders. In our study, for the first time in the literature, the frequency of TMR in kidney transplant patients and the affecting factors; We aimed to compare patients with similar characteristics and hemodialysis patients according to the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (TMR/ATK) (DC-TMD).

Methods: This cross-sectional, case-control study included 131 kidney transplant patients (TX-Kidney transplant group), 30 CKD patients receiving hemodialysis treatment (Hemodialysis group), and 30 healthy individuals (C Control group) as a control group. TMR; It was evaluated according to the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC-TMD).

Results: In our habituation, the presence of TMJ symptoms was 100% in the kidney transplant patient group, TMJ Pain was 100% according to Exen-1, and Physical Examination Findings were 78.6% according to Exen-1. In our study, 16.7% of patients with CKD who received hemodialysis treatment had symptoms, 6.7% had pain, 3.3 had physical examination findings, and 16.7% had symptoms in the healthy group. Pain was detected in 3.3% of them.

Conclusion: Our study included kidney transplant patients; It is the first study to compare TMR between CKD patients receiving HD treatment and healthy individuals,

and it was found that the frequency of TMR increased significantly compared to HD patients and healthy subjects. In kidney transplant patients; One should be aware of the possibility of TMR that can affect their quality of life and therefore these patients should undergo extensive otolaryngological and dental examinations at regular intervals.

Keywords: Kidney transplantation, Temporomandibular Joint, Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC-TMD)

Page: 90

Supervisor: Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖN SÖZ ..... **i**
ÖZET ..... **iii**
SUMMARY ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **11**
2. GENEL BİLGİLER **13**
2.1. Kronik Böbrek Hasarı 13
2.1.1. Tanım 13
2.1.2. Kronik Böbrek Hasarının Evreleri 13
2.1.3. Kronik Böbrek Hasarının Epidemiyolojisi 14
2.1.4. Kronik Böbrek Hasarının Etyolojisi ve Risk Faktörleri 15
2.1.5. Kronik Böbrek Hasarının Klinik Bulgular 17
2.1.6. Kronik Böbrek Hasarinda Komplikasyonlar 18
2.1.6.1. Anemi 18
2.1.6.2. Kronik Böbrek Hasarında Kardiyovasküler Komplikasyonlar 20
2.1.6.3. Kronik Böbrek Hastalığı-Kemik Mineral Bozukluklukları 20
2.1.6.4. Malnütrisyon 22
2.2. Kronik Böbrek Hasarının Tedavisi 23
2.2.1. Konservatif Tedavi 23
2.2.2. Renal Replasman Tedavisi 24
2.2.2.1. Periton Diyalizi 24
2.2.2.2. Hemodiyaliz (HD) 25
2.2.2.3. Böbrek Nakli 28
2.2.2.3.1. Böbrek Nakilde İmmünsupresif Tedaviler 28
2.2.2.3.1.1. Anti-Metabolitler 28
2.2.2.3.1.2. Kalsinörin İnhibitörleri 30
2.2.2.3.1.3. mTOR İnhibitörleri 30
2.2.2.3.1.4. Glukokortikoidler 31

2.2.2.3.2. Böbrek Naklinde Kullanılan İlaçların Komplikasyonları ... 31
2.2.2.3.2.1. Hipertansiyon ... 31
2.2.2.3.2.2. Dislipidemi ... 32
2.2.2.3.2.3. Diyabetes Mellitus ... 32
2.2.2.3.2.4. Kardiyovasküler Komplikasyonlar ... 33
2.2.2.3.2.5. Malignite ... 33
2.2.2.3.2.6. Enfeksiyon ... 34
2.3. Temporomandibüler Rahatsızlıklar ... 34
2.4. Temporomandibüler Rahatsızlıklar İle Böbrek Hasarının İlişkisi ... 38
3. GEREÇ VE YÖNTEM ... 39
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri ... 39
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri ... 39
3.3. Demografik Verilerin Elde Edilme Yöntemi ... 39
3.4. Laboratuvar Verilerin Elde Edilmesi ... 40
3.5. Temporomandibüler Rahatsızlıkların Değerlendirilmesi ... 40
3.6. İstatistiksel Analiz ... 41
4. BULGULAR ... 42
4.1. Temporomandibüler Eklem İlişkili Bulgular ... 45
5. TARTIŞMA ... 47
6. KAYNAKÇA ... 54
7. ŞEKİLLER DİZİNİ ... 87
8. TABLOLAR DİZİNİ ... 88

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

ACEİ : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ACR : Albumin/kreatinin oranı

AER : Albumin atılım oranı

ARB : Anjiotensin Resepetör Blokör

AT2 : Anjiotensin-2

AZA : Azatiopürin

Ca : Kalsiyum

CMV : Cytomegalovirus

CNİ : Kalsinörin inhibitörleri

Cr : Kreatinin

CREDIT : Chronic Renal Disease In Turkey

DM : Diyabetes Mellitus

EBV :Epstein–Barr virus

EC-MPS : Enterik Kaplı Mikofenolat Sodyum

EPO : Eritropoietin

ESA :Eritropoezi Uyaran Ajanlar

GFH, GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GI : Gastrointestinal

HD : Hemodiyaliz

HT : Hipertansiyon

IL-2 : İnterlökin-2

IMPDH : İnosin Monofosfat Dehidrojenazın

K/DOQI : Böbrek Diyalizi Sonuçları Girişimi

K : Potasyum

KB : Kan Basıncı

KBH :Kronik böbrek hasarı

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

MDRD : Böbrek Hasarından Diyet Değişikliği

Mg : Magnezyum

MMF : Mikofenolat Mofetil

MPA : Mikofenolik Asit

MPS : Mikofenolat Sodyum

mTORi : MTOR İnhibitörleri

Na : Sodyum

NODM : Yeni Başlangıçlı Diyabetes Mellitus

P : Fosfor

PD : Periton diyalizi

PI3K : Fosfotidilinozitol 3-Kinaz

PTH : Parathormon

rHuEpo : Rekombinant İnsan Eritropoietininin

RRT : Renal Replasman Tedavileri

RT : Böbrek Transplantasyonu

SDBH, SDBY : Son Dönem Böbrek Hasarı, Son Dönem Böbrek Yetmezliği

TG : Trigliserid

TME :Temporomandibular Eklem

TMR/ ATK : Temporomandibular Rahatsızlıklar için Araştırma Teşhis Kriterleri

TMR : Temporomandibular Rahatsızlıklar

TND :Türk Nefroloji Derneği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Temporomandibular eklem (TME), çenenin iki tarafında yer alan, her insanın kendine özgü morfolojik özellikleriyle şekillenen, menteşe ve kayma hareketleriyle alt çene hareketine olanak tanıyan, çiğneme ve konuşma gibi temel fonksiyonlarımızın oluşumunda önemli bir rol oynayan bir eklemdir (1–3).

Temporomandibular Rahatsızlıkları, çiğneme kasları ve Temporomandibular eklem (TME) kaynaklı sorunlar yanı sıra çiğneme sisteminin fonksiyonel olarak ortaya çıkan tüm bozukluklarını içeren bir terimdir (4). En yaygın belirti ve bulguları kronik ağrı, sınırlı çene hareketi ve TME sesleridir (5). Yetişkinlerin yaklaşık %3-15' ini etkiler ve tedavi gerektiren vakaların oranı yaklaşık %15'tir (6,7). TMR' ler, ağrı ve sakatlık ile sonuçlanan ikinci en yaygın kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarını oluşturur (8).

TME rahatsızlıklarıyla ilgili araştırma ve teşhis için kullanılan Temporomandibular Rahatsızlıklar için Araştırma Teşhis Kriterleri (TMR/ ATK), iki bölümden oluşmaktadır. Normalin dışında gelişen durumları teşhis etmek için çiğneme kasları ve TME fonksiyonlarındaki kriterler ilk bölümde yer almaktadır. Ayrıca, ikinci bölümde ağrı ve psikososyal durumlarla ilgili sorulara yer verilmiştir. Bu sınıflandırma, Samuel F. Dworkin ve Linda LeReche öncülüğünde, on dört bilim adamının katılımıyla oluşturulmuş bir komite tarafından yapılmıştır. Amacı, TME rahatsızlıkları hakkında şimdiki bilgilerle standardize edilmiş kriterler üretmek ve gelecekte yapılacak araştırmalar için bir temel oluşturmaktır (9). Yeniden düzenlenen TMR/ ATK litarütürde DC-TMD olarak geçmektedir. DC-TMD de eksen I ve eksen II; klinik ve araştırma ortamında hemen uygulanabilen, kanıta dayalı bir değerlendirme protokolüdür (10). Orijinal TMR/ ATK protokolüyle (9) karşılaştırıldığında DC-TMD, ağrıyla ilişkili TMR' yi tanımlamak için geçerli ve güvenilir bir Eksen I tarama anketinin yanı sıra, TMR için ağrıyla ilgili en yaygın geçerli ve güvenilir Eksen I teşhis algoritmalarını bir parça olarak içerir. DC-TMDprotokolü, klinisyenleri hastalarına kişiselleştirilmiş bakım sağlama konusunda daha doğru bir şekilde yönlendirecektir.

Kronik böbrek hasarı (KBH) zaman içinde ilerleyebilen kademeli olarak böbrek fonksiyonların kaybı ile giden bir hastalıktır (11). Kronik böbrek hasarı düşük yaşam kalitesi, bilişsel işlevlerde gerileme, artan engellilik oranı ile hem mortaliteyi hem morbiliteyi belirgin şekilde arttıran bir sağlık sorunudur (12,13).

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için en seçkin tedavi seçeneğidir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2020 yılında tüm dünyada 129681 böbrek nakli yapılmıştır. Böbrek naklinin ardından allogreftle ilişkili sorunlar, kardiyovasküler problemler, enfeksiyonlar, kanserler ve kas-iskelet sistemi bozuklukları gibi bir dizi sorun kısa ve uzun dönemde ortaya çıkabilir.

Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliği hastalarında TME rahatsızlıklarının artmış olduğu gözlenmiştir. Bir çalışmada Evre 3, 4 ve 5 diyaliz dışı kronik böbrek hastalarında TME rahatsızlık prevalansı sırasıyla %33,6, %46,8 ve %57,1 olarak bulunmuştur (14). Hemodiyaliz hastalarda yapılan bir çalışmada TME rahatsızlığı prevalansı %41,5 olarak bulunmuştur (15).

Bu veriler Temporomandibular Rahatsızlıkların böbrek hasarında anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir. Litaratürde bildiğimiz kadarıyla böbrek nakilli hastalarda temporomandibular rahatsızlıkları ile ilgili çalışma yoktur. Böbrek nakli sonrası hastalarda birçok olumlu sonuç gözlenirken TME rahatsızlıklarının durumu hakkında bilgi sahibi değiliz. Bizde çalışmamızda literatürde ilk defa Böbrek Nakilli hastalarda Temporomandibular Rahatsızlıkların sıklığını, etkileyen faktörleri ve benzer özellikteki sağlıklı kişilerle ve hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hasarı

2.1.1. Tanım

KDIGO, kronik böbrek hastalığının tanısı, değerlendirilmesi, önlenmesi ve tedavisi hakkında bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda, böbrek hasarının üç aydan uzun sürmesi ve/veya glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dak/1,73 m²' nin altına düşmesi durumunda kronik böbrek hastalığı tanısı konulacağı belirtilmektedir (16).

Renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulan ve renal hasarın geri dönüşümsüz durumu son dönem böbrek hasarı (SDBH) olarak isimlendirilir. GFH' ın 60 ml/dk altına düşmesiyle birlikte kronik böbrek hastalığı ilerler ve çeşitli organ sistemlerinde önemli değişikliklere neden olur. KBH'de görülen morbidite ve mortalitenin ana sebebi olan komplikasyonlar, birçok organı etkiler. Özellikle kardiyovasküler sistemi sık sık etkileyen KBH, mortalitenin önde gelen sebebidir. Hematolojik sistemde (anemi, trombosit fonksiyon bozukluğu), immün sistemde fonksiyon bozukluğu, kemik ve mineral metabolizmasında bozukluk, gastroenterolojik bozukluklar, nörolojik sistemi etkileyen bozukluklar ve beslenmeyle ilişkili bozukluklar da görülebilir. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)Kronik böbrek hasarı tanımını 2013 yılında yeniden düzenlemiştir (17).

Kronik böbrek hasarı tanımı Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO); Kronik böbrek hasarını, ilk olarak GFH' de azalma olmasa da üç ay veya daha uzun süren ve böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormallikleri olarak tanımlamıştır. Bu durumlar histolojik anormallikler, böbrek hasarı belirteçleri (albuminüri, böbrek nakli, elektrolit ve diğer tübüler hasar anormallikleri, idrar sedimenti anormallikleri) ve görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen yapısal bozukluklardır. İkinci olarak GFH 60 ml/dk/1,73 m^2'nin altında olduğu üç ay veya daha uzun sürmesi olarak tanımlamıştır.

2.1.2. Kronik Böbrek Hasarının Evreleri

K/DOQI sınıflaması, GFH'a göre beş evrede incelenen hastaları kapsar. GFH 15 ml/dk/1.73 m^2'nin altında olanlar Evre 5' e dahil edilir ve neredeyse tamamı renal replasman tedavisi veya organ nakli gerektirir. Bu grup, son dönem böbrek hasarı olarak

tanımlanmaktadır. Ancak, GFH' daki azalma birinci ve ikinci evre hastalarında (> 60 mL/dk/1.73 m2) keskin olmadığından, bu hastalarda böbrek hasarının gösterilmesi gereklidir. Bu, böbrek boyutlarında küçülme veya proteinüri gibi belirtilerle yapılabilir. Bu şekilde, kronik böbrek hasarı tanısı konulabilir ve yaşa bağlı fizyolojik GFH azalmasıyla karıştırılmaz. K/DOQI sınıflamasında GFH' e göre evreleme şöyledir: G1 GFH≥ 90 ml/dk, G2 GFH 60-89 ml/dk, G3aGFH 45-59 ml/dk, G3bGFH 30-44 ml/dk, G4GFH 15-29 ml/dk, G5 GFH<15 ml/dk.

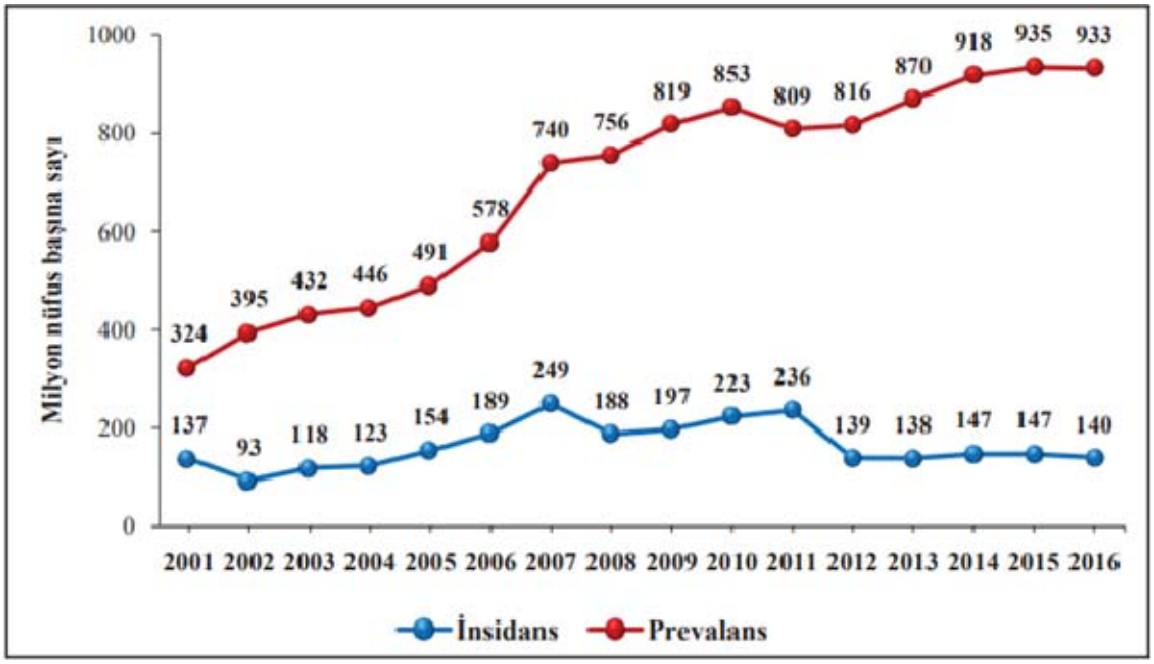
2.1.3. Kronik Böbrek Hasarının Epidemiyolojisi

KBH, Diyabetes Mellitus (DM) ve Hipertansiyon (HT) gibi KBH' ın en sık nedenlerinin de artış halinde olması nedeni ile global olarak insidansı gün geçtikçe artan bir sağlık problemidurumuna gelmiştir (18). Hill ve ekibinin yaptığı bir araştırma, 100 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizini kapsayan dünya genelinde yaklaşık 7 milyon hastayı içermekteydi (20). Araştırmaya göre, dünya genelinde yetişkin nüfusun yüzde 13,4' ünde KBH tespit edildi. Bu da dünya üzerinde yaklaşık 600 milyondan fazla insanın KBH ile karşı karşıya olduğu anlamına gelir. Başka bir deyişle, her 7-8 yetişkinden birinde böbrek hasarı olabileceği düşünülmektedir (19). Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından 2011 yılında KBH insidansını ve etiyolojisini saptamak amacıyla CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) adlı çalışma yapılmıştır. Türkiye'de 23 ilde küme örnekleme yöntemiyle seçilen 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyin katıldığı bu çalışmada araştırma sonuçlarına göre ülkemizde KBH prevalansı %15,7' dir (18). Buna göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hasarı mevcuttur; evre 1 KBH %5,4 evre 2 KBH %5,2 evre 3 KBH %4,7 evre 4 KBH %0,3 evre 5 KBH %0,2 olarak belirlenmiştir (18). Böbrek hasarı belirteçlerinden olan mikroalbümüri %10,2 makroalbüminüri %2 olarak tespit edilmiştir (20).

Türkiye'de gerçekleştirilen CREDIT çalışması, kadınlarda kronik böbrek hastalığına yakalanma sıklığının erkeklere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğunu ortaya koymuştur (yüzde 18,4'e karşılık yüzde 12,8). Benzer bir eğilim, Hill ve ekibinin yaptığı bir meta-analizde de görülmüş ve dünya genelinde kronik böbrek hastalığı sıklığının kadınlarda yüzde 14,6, erkeklerde ise yüzde 12,8 olduğu belirlenmiştir (19).

TND Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre Türkiye' de SDBH'ın prevalansı zaman içinde artış göstermektedir (21). Bu verilere göre Türkiye' de 2016 yılında

milyon nüfus başına SDBH' li hasta sayısı 933' tür. 2005 yılında ise milyon nüfus başına SDBH' li hasta sayısı 491 olup; 2005-2016 yılları arasında yaklaşık 2 kat arttığı görülmektedir (Şekil 1). 2016 yılındaki SDBH insidansı ise milyon nüfus başına 140 olarak belirlenmiştir (22). SDBH sıklığındaki artışın en önemli iki nedeni; Türkiye' de Diyabetes Mellitus' un epidemi haline gelmesi ve toplumun yaş ortalamasının giderek artış göstermesidir. 2001-2014 yılları arasında tüm dünyadaki SDBH prevalansı artış sıralamasında Türkiye ilk 10 ülke arasında bulunmaktadır (23).



Şekil 1. Yıllara göre Türkiye'de KBH prevalansı

2.1.4. Kronik Böbrek Hasarının Etyolojisi ve Risk Faktörleri

KBH'ın gelişmesi ve olumsuz sonuçlarına neden olan faktörler ve bu faktörlerle ilişkili risk artışı, risk faktörleri olarak adlandırılır. Bu risk faktörlerini bilmek bize böbrek hasarı gelişiminin önlenmesinde, riskli kişilere yapılacak tarama testlerini belirlemede, hastalığın erken evrede teşhis edilmesinde ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesinde fayda sağlamaktadır. KBH risk faktörleri tablo1'de gösterilmiştir (24).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hasarı Risk Faktörleri

Klinik Risk Faktörleri	Sosyodemografik Faktörler
Diyabetes Mellitus	Irk
Hipertansiyon	İleri yaş
Otoimmün hastalıklar	Obezite
Sistemik enfeksiyonlar	Sigara içmek
Tümör	Düşük eğitim düzeyi
Ailede kronik böbrek hastalığı hikayesi	Düşük gelir düzeyi
Alt üriner sistem tıkanıklığı	Düşük doğum ağırlığı
Üriner sistem enfeksiyonları	Çevresel vekimyasal maruziyetler
Üriner sistem taşları	
Proteinüri	
Böbrek boyutundaküçülme	
Hiperlipidemi	
Nefrotoksik ilaç kullanımı	

Geçmiş yıllarda KBH' ın en sık etyolojik sebebi glomerülonefritler iken, günümüzde en sık etyolojik sebepler; diyabetes mellitus ve hipertansiyondur. Türk Nefroloji Derneği kayıt sistemi verilerine göre Türkiye' de SDBH nedenleri arasında diyabet ve hipertansiyon oranları yıllar içinde giderek artarken glomerülonefrit ve tübülointerstisyel nefritlerin oranlarının giderek azaldığı görülmüştür (21) (Tablo 2).

Tablo 2. Türkiye'de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi.

	1995	2001	2006	2011	2016
Diabetes Mellitus	15.3	25.3	28.9	36.2	38.5
Hipertansiyon	9.2	17.2	23.3	28.3	24.6
Glomerülnefrit	28.1	22.3	6.6	5.9	6.3
Kistik böbrek hastalıkları	5.2	5.8	5.3	3.1	4.2
Tübülointerstisyel nefrit	12.0	4	3.9	2.0	0.9
Bilinen diğer nedenler	4.4	13.3	10.7	11.1	8.6
Nedeni bilinmeyenler	18.2	12.1	15.2	13.4	16.9

2.1.5. Kronik Böbrek Hasarının Klinik Bulgular

KBH' a ait semptom ve bulgular KBH'ın etiyolojisine, ilerleyiş sürecine ve evresine bağlı olarak farklılık göstermektedir. KBH'da hemen hemen her sistem ile ilgili semptom ve belirti görülebilirken ilk semptom genellikle halsizlik, ilk bulgu ise noktüridir. Halsizlik anemiye bağlı olurken, böbreğin idrarı konsantre etme hünerinde bozulmaya bağlı noktüri görülür.

Klinik bulguları sistematik düşünerek olursak şu şekilde ayırabiliriz (25);

Sıvı-elektrolit Bozuklukları;

Hipovolemi, hipervolemi, hipokalemi, hiperkalemi, hiponatremi, hipernatremi, hiperfosfotemi, hipermagnezemi, metabolik asidoz, hipokalsemi

İskelet Sistemi;

Üremik kemik hastalığı, Hiperparatiroidi, Adinamik kemik hastalığı, D vitamini bozuklukları, Artrit, Amiloidoz

Hematolojik- immünlojik Sistem;

Anemi, Kanama, Lenfopeni, Enfeksiyona yatkınlık, Malignite, İmmünolojik hastalıklarda yatışma, Aşı cevabında azalma,

Kardiyovasküler Sistem;

Hipervolemi, Konjestif Kalp Yetmezliği, Hipertansiyon, Ateroskleroz, Ödem, Aritmi, Kardiyomiyapati, Perikardit

Solunum Sistemi;

Plörit, Plevral efüzyon, Üremik akciğer, Akciğer ödemi

Sinir Sistemi;

Polinöropati, Kramp, Baş ağrısı, Yorgunluk, Tremor, Huzursuz bacak sendromu, İrritabilite, Konvülsiyon, Stupor, Koma

Metabolik- endokrin Sistem;

Hiperparatiroidi, Hiperlipidemi, Malnutrisyon, Hipogonodizm, Büyüme gelişme geriliği, Glukoz intoleraansı

Gastrointestinal Sistem;

Bulantı, Kusma, İştahsızlık, Stomatit, Özefagit, Gastrit, Gastrointestinal kanama, Kronik hepatit

Cilt

Yara iyileşmesinde gecikme, Üremik döküntü, Hiperpigmentasyon, Ülser, Nekroz

2.1.6. Kronik Böbrek Hasarında Komplikasyonlar

2.1.6.1. Anemi

Anemi, kronik böbrek hasarı bulunan hastalarda yaygındır ve bu hastalarda artan kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Anemi normositik ve normokrom kökenlidir, düşük retikülosit sayısı ile hipoproliferatiftir (26,27). Genellikle kreatinin klirensi vücut yüzey alanının yaklaşık 40 ml/dk/1.73 m2' sine düştüğünde ortaya çıkar ve ardından böbrek fonksiyonundaki ilerleyici bozulma ile kötüleşir (28). Polikistik böbrek hastalığı hariç, böbrek fonksiyonunda benzer bir

azalma olan hastalarda hematokrit önemli ölçüde değişebilse de altta yatan birincil böbrek hastalığının anemi derecesi üzerinde spesifik bir etkisi yok gibi görünmektedir. KBH anemisinden sorumlu ana kusur, mutlak veya göreceli eritropoietin (EPO) eksikliğidir (29). Rekombinant insan eritropoietininin (rHuEpo) piyasaya sürülmesi, renal anemiden mevcut hastaların tedavisinde devrim yaratmıştır. Bu tedavinin mevcudiyeti, son dönem böbrek hasarının (SDBH) şiddetli anemisini neredeyse tamamen ortadan kaldırmanın yanı sıra sol ventrikül hipertrofisini de azaltmıştır. Bununla birlikte, rHuEpo'nun kullanımındaki ve ortalama dozundaki artışlara ve bu tedavi sırasında önerilen hedef hematokritin %33' ün üzerinde olmasına rağmen, SDBH hastalarının önemli bir kısmı hala tatmin edici hematokrit elde edememektedir (30–33). Bazı çalışmalar gösteriyor ki fizyolojik hemoglobin hedeflerinin tedavisinde Hemoglobini <10' dan ≥10 g/dL' ye yükselten ESA'lar ile şiddetli SDBH anemisinin kısmi tedavisinin, bu parametrelerde başlangıca göre anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (34–39). Sezgisel olarak, eğer anemi morbidite ve mortaliteyi arttırırsa ve hemoglobin seviyelerinin kısmi düzeltilmesi bu eğilimi tersine çevirirse, o zaman aneminin tamamen düzeltilmesi sonuçları daha da iyileştirmelidir. Bununla birlikte, kısmi anemi düzeltmesi ile karşılaştırıldığında, KBH hastalarında hemoglobin normalleşmesinin hiçbir faydasının olmadığına ve hatta zararlı olabileceğine dair çok sayıda kanıt vardır (40). Hemoglobin normalizasyonunun artan inme, hipertansiyon, hipertansiyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. NORMAL-Hematocrit çalışması, hemodiyaliz hastalarını %30'a karşı %42 hedef hematokrit olacak şekilde randomize etti ve hematokritin %42'ye tam olarak düzeltilmesinin daha yüksek mortalite ve ilk miyokard enfarktüsü riski ile ilişkili olduğunu buldu (41). Bu sorunun CREATE, CHOIR ve TREAT ile daha sonra yeniden incelenmesi, artmış kardiyovasküler risk ile birlikte sonuçlarda hiçbir iyileşme göstermedi (42–44). Buna göre, mevcut kılavuzlar, diyaliz hastalarında aneminin 10.0 g/dl'nin üzerinde bir hedef hemoglobin ile kısmi tedavisini desteklemektedir (ideal olarak 11.0–12.0 g/dl), diyalize girmeyen hastalarda yönetim hedefleri, kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmaya ve anemi semptomlarının yönetimine odaklanmaktadır (40).

2.1.6.2. Kronik Böbrek Hasarında Kardiyovasküler Komplikasyonlar

KBH' ın son dönem böbrek hastalığına (SDBH) yol açabileceği iyi bilinmesine rağmen KBH'lı hastaların aynı zamanda kardiyovasküler hastalık (KVH) ve mortalite riskinde artış olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir. 10 yıla kadar ortalama 41 ay periyod ile son dönem böbrek hastalığı tedavisinin başlangıcından itibaren takip edilen 433 hastadan oluşan prospektif bir çalışmanın SDBH tedavisinin başlangıcında kardiyovasküler hastalığın klinik belirtileri oldukça yaygındı: %14' ünde koroner arter hastalığı, %19' unda anjina pektoris, %31' inde kalp yetmezliği, %7' sinde ritim bozukluğu ve %8' inde periferik vasküler hastalık vardı. Klinik olarak kardiyovasküler hastalığın SDBH tedavisine başlayan hastaların çok yüksek bir kısmında zaten mevcut olduğu ve bağımsız mortalite faktörleri olduğu sonucuna varıyoruz. Sol ventrikül yapısı ve işlevindeki anormallikler, ventriküler hipertrofi, %35,5' inde sol ventrikül dilatasyonu ve %14,8' inde sistolik disfonksiyon vardı (45). Kademeli lojistik regresyon kullanılarak farklı anormalliklerin ilişkileri şu şekildeydi:

Ventriküler hipertrofi; ileri yaş, kadın cinsiyet, hipoalbüminemi, düşük kan üre ve geniş arteriyel nabız basıncı

Sol ventrikül genişlemesi; erkek cinsiyet, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve anemi

Sistolik disfonksiyon; ileri yaş ve koroner arter hastalığı.

Bu anormalliklerden herhangi birine sahip olmayan hastalar daha genç, erkek, nabız basıncı dar ve daha yüksek serum albümin seviyeleri özelliklerine sahip olduğu gösterilmiştir.

Hasta kohortu için genel medyan sağkalım 50 aydı. Çalışma süresi boyunca gözlemlenen 149 ölüm nedenleri şu şekildeydi; miyokard enfarktüsü (%10,1), ani ölüm (%25,5), diğer kardiyak nedenler (%11,4), diğer damar hastalıkları (%10,7), enfeksiyon (%14,0), tedavinin kesilmesi (%12,1) ve diğer nedenler (%15,4) (45).

2.1.6.3. Kronik Böbrek Hastalığı-Kemik Mineral Bozukluklukları

KDIGO çalışma ekibi, kronik böbrek hasarı kemik mineral bozukluklarını aşağıdakilerden bir veya ikisinin olması kaydıyla şu şekilde açıklığa kavuşturmuştur:

-Kemik döngüsü, volümü, mineralizasyonu, lineer büyümesi ya da gücündeki bozukluklar

-Paratirotid hormon düzeyleri, fosfor, kalsiyumve vitamin d metabolizmasındaki anormallikler

-Vasküler ya da diğer yumuşak doku kalsifikasyonu

Kalsiyum ve fosforun kan ve hücre içi düzeyleri hemostazı ve büyük çoğunluğu böbrek içerisinde bulunan hemostatik geri besleme mekanizmalarıyla sağlanan hücresel özellikleri korumak maksadıyla dar sınırlar içinde tutulması çalışılır. Bu dengenin sağlanması 4 hormona bağlıdır. PTH, FGF-23, klotho ve 1,25 (OH2) vitamin D.

- Diyet ve güneş ışığı yoluyla elde edilen vitamin D ilk olarak karaciğerde 25 (OH) vitamin D' ye, sonrasında böbrekte 1,25 (OH) vitamin D' ye dönüşümü sağlanarak aktif hale getirilir. Aktif duruma gelen 1,25 (OH) vitamin D; böbrekten ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini arttırmaktadır.
- Parathormon (PTH), hiperfosfatemi ve hipokalsemiye cevap olarak paratiroid bezinden kemiklerden fosfor ve kalsiyum geri emilimini arttırmak suretiyle salgılanır, parathormonun böbreklerdekiişlevi ise hemfosforun itrahını arttırmak hem de kalsiyumun emilimini arttırmaktır.
- FGF23; kemiklerin osteoblast ve osteositlerinden salgılanarak böbreklerden fosforun itrahını artmasını sağlar.
- Klotho; böbreklerde üretimi yapılır. FGF23 yanında koreseptör görevi edinerek fosforun idrar ile atılımını sağlar ve kalsiyumun absorbsiyonunda rol oynar.

Kemik dinamik bir organdır. Sirkülatuar hemotopeik hücrelerden köken alan osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve mineralize olmayan kemik yapısı(osteoid) kemik orjinli osteoblastlar aracılığı ile oluşur. Osteoidler henüz aydınlatılamamış bir etki mekanizması ilemineralize hale gelir. Bu rezorbsiyon-formasyon döngüsüne remodelling kemik döngüsü adı verilir. Evre 3-4 KBH grubunun büyük bir kesiminde yüksek döngü bulunmaktadır. Diyaliz hasta grubunda ise kasiyum bazlı fosfor bağlayıcıların kullanılması ve PTH' nun kalsitriol ile beraber aşırı baskılanmasından ötürü düşük döngü bulunmaktadır. Mineralizasyon kemik miktarı veya kemik volümü kemiğin sağlığı için gereklidir. Hastalar KBH geliştirmeden önce de birçok altta yatan

kemik anormallikleride bulunmaktadır. Bu kompleks durumlar KBH' da kemik anormalliklerinin çok yaygın olmasına neden olur.

Kemik hastalıkları genelde semptom vermez fakat distal klavikula rezorbsiyonu, kortikal falanx rezorbsiyonu ve kafa tasından tuz biber manzarası gibi anormallikler, düz grafilerde görülebilir. Kortikal kemik hasarı, kemik gücünü azaltarak kemik fraktürlerine sebep olabilir. Genel popülasyonda karşılaştırdığımızda KBH'ın her evresinde fraktür insidansı artmıştır. Klinik fraktürlerin incelendiği, EVOLVE çalışmasından fraktürlerin %50' sinde kortikal kemikte (yüz, klavikula ve el bileği) olduğu, kortikal ve kanselöz kemiğin bir arada bulunduğu kalça kırıklarından daha fazla olduğu görülmüştür (46).

2.1.6.4. Malnütrisyon

Kronik böbrek hasarlı kişilerde glomerüler filtrasyon hızı azaldığı için pek çok beslenme bozukluğu ve metabolik hastalıkgelişir. Bu bozukluklar ve değişiklikler şunlardır:

-Besin metabolizması ve bozuklukları

-İştah azalması ve anoreksiya

-Mikrobiyotada değişiklikler dahil, besinlerin üriner, intestinal ve dermal atılım anormallikleri

-Bazı mineral, bazı eser elementleri içeren besin öğelerinin intestinal emilimlerinde anormallikler

Kronik Böbrek Hasarı olan kişilerde protein enerji kaybının bulguları ise şu şekildedir:

-Azalmış yiyecek alımı ve iştah

-Azalmış vücut ağırlığı

-Azalmış total vücut yağ yüzdesi ve cilt katlantı kalınlığı

-Çocuklarda büyüme hızı azalması veya erişkinde gelişme geriliği

-Azalmış total vücut nitrojeni

-Azalmış plazma amioasid düzeyleri

-Akut faz proteinlerinin ve proinflamatuar sitokinlerinin düzeylerinde artma

-Azalmış albümin, pre-albümin, transferrin, kolesterol düzeyleri

Böbrek Hasarından Diyet Değişikliği (MDRD) çalışması GFH' ın 25-38 ml/dak/1,73 m² olduğu zaman diyet proteinin, enerji alımının ve beslenme durumunun azalmaya başladığını göstermiştir. Evre 3-5 KBH olan 1700'den fazla kişiden elde edilen temel verilerin kesitsel analizinde, serum transferrin ve albümin konsantrasyonlarında, vücut ağırlığı, orta kol kas çevresi ve vücut yağ yüzdesinde GFH'daki düşüşe paralel olarak kademeli fakat kalıcı bir düşüş olduğu görülmüştür. MDRD çalışması GFR' nin 25-38 ml/dak/1,73 m²' nin altına düştüğü zaman enerji tüketiminin azaldığı izlenmiştir (46).

İnflamasyon renal yetersizlikle sıklıkla bulunur ve interlökin-1 interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör a gibi anoreksiyi indüklediği bilinen proinflamatuar sitokinlerin artmış düzeyleriyle birliktedir (46).

2.2. Kronik Böbrek Hasarının Tedavisi

2.2.1. Konservatif Tedavi

KBH ile takipli hastaların böbrek hasarının ilerlemesini engellemek hedefiyle başlangıç olarak altta yatan sebeplere yönelik tedavi gerekmektedir. Bu altta yatan sebeplerin başlıcaları nefrotoksik ilaçlar, sıvı elektrolit dengesizliği, enfeksiyon, anemi, üriner sistem taşları, hipotansiyon-hipertansiyon, prostat hipertrofisi, kalp yetmezliğidir. Protein alımını günlük 0,6- 0,8 gr/ kg /gün civarında tutmak diyetinden tuzu azaltmak, kısıtlamak ve hastanın ihtiyacı kadar sıvı desteği almasını sağlamak gereklidir. Hastanın tedaviye uyum sağlayabileceği en düşük tansiyon en iyi tansiyondur. Bu amaçla ACE inhibitörleri ve AT2 reseptör blokörleri en iyi seçeneklerdir. Proteinüriyi selektif olarak azaltan ACE inhibitörleri kullanır. Hiperfosfatemi, hiperüriseminin kontrolü, ihtiyaç varsa antioksidan tedavi düzenlenmelidir. Elektrolit bozukluğu var ise ona yönelik tedavi edilmelidir. Hiperlipidemiye gerekirse statin tedavisi verilmelidir (25).

2.2.2. Renal Replasman Tedavisi

Güvenli ve rutin olarak yapabilme olanağı olması,ayakta tedavi ortamında devam eden organ desteği sağlamasıson zamanlarda renal replasman tedavisini daha önemli kılmaktadır. Renal replasman tedavileri (RRT), aralıklı veya sürekli olarak uygulanabilir hemodiyaliz, periton diyaliz ve böbrek naklidir. Böbrek Diyalizi Sonuçları Girişimi (K/DOQI) kronik böbrek hasarı için klinik uygulama kılavuzları glomerüler filtrasyon hızı ile Evre 5 olarak son aşama böbrek hasarı (GFH) <15 ml/dak/1.73 m2 olması halinde diyaliz hazırlığı yapılmasını önermektedir (47). Renal replasman tedavi seçeneği kişiye özgü olmalıdır. Böbrek nakli uzun süreli diyaliz tedavisine kıyasla sağ kalıma yararı nedeniyle SDBH' nin en iyi tedavi seçeneğidir. Ancak ülkemizde en sık kullanılan renal replasman tedavisi hemodiyaliz (HD), ikincisi böbrek nakli, son sırada ise periton diyalizi (PD) yer almaktadır (22).

2.2.2.1. Periton Diyalizi

PD ile renal replasman tedavisi 3 bileşen gerektirir. Bileşenler: PD kateteri, PD solüsyonlar ve periton zarı ve ilişkili vasküler besleme. PD, stabil kronik böbrek disfonksiyonu olan ayakta tedavi gören bir hasta için doğru seçim olsa da gelişmiş ülkelerde konjenital kalp hastalığı cerrahisi için ameliyattan sonra yoğun bakım ünitesindeki kritik hasta çocuklar için de kullanılmaktadır.

Spesifik anketlerde; ülkelerde ve bölgelerde, periton diyalizi, karşılaştırmalı olarak göreceli kolaylığı ve daha düşük maliyeti nedeniyle baskın tedavi olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde, aralıklı tedavinin periton diyalizinden daha maliyetli olduğu belirtilirken, gelişmekte olan ülkelerde aralıklı hemodiyaliz, PD' den daha uygun maliyetli olabilir. Bu farklılıkların, terapiyle ilişkili sıvı maliyetleri ve personel zamanından kaynaklandığı düşünülmektedir (47).

Periton diyalizi, standart hemodiyalize kıyasla birçok avantaja sahiptir. Periton diyalizinde, solüt transferi dengeli ve devamlı olduğu için daha etkili bir üre klirensi sağlanır. Ayrıca, orta ve büyük moleküllü olması nedeniyle üremik toksinlerin haftalık klirensleri daha yüksektir. Hastaların önemli bir çoğunluğunda eritrosit kütlesinde artış sağlayarak, hemoglobin konsantrasyonunu arttırması ve daha az diyet ve sıvı kısıtlaması sağlaması gibi avantajları vardır. Ayrıca, hipertansiyon kontrolü daha etkili olurken,

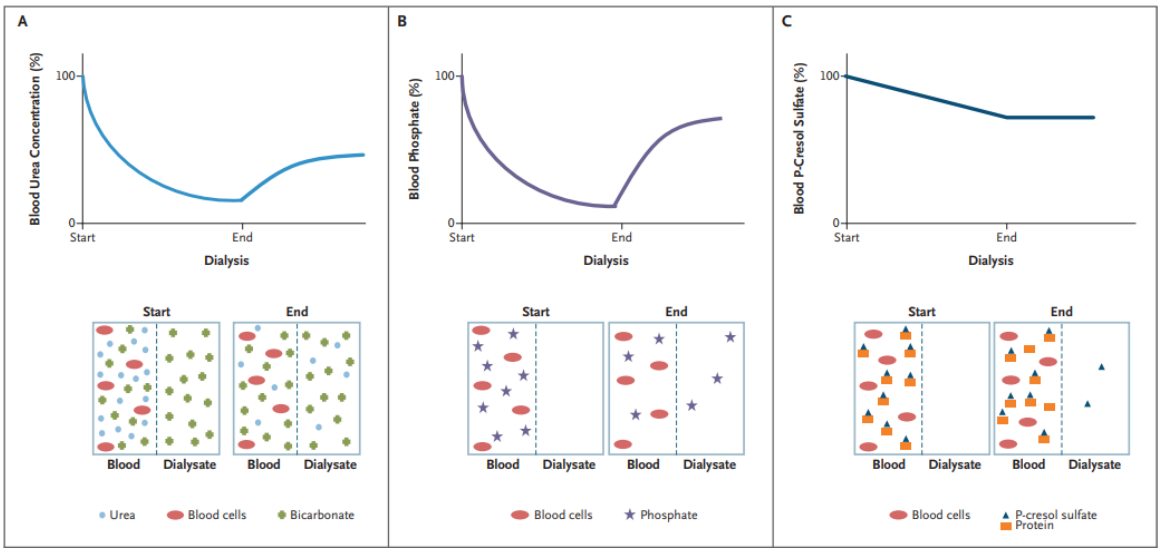
Hepatit C bulaşının daha az olması ve hastanın daha bağımsız olması da diğer avantajlardır (25).

2.2.2.2. Hemodiyaliz (HD)

Hemodiyaliz sınırlı veya hiç böbrek fonksiyonu olmayan son dönem böbrek hasarı (SDBH) olan dünya çapında bir milyondan fazla insanın hayatta kalmasını sağlayan tedavi şeklidir.

Diyaliz, çözelti içindeki moleküllerin yarı geçirgen bir zardan elektrokimyasal konsantrasyon gradyanı boyunca geçişi ile gerçekleşen bir işlemdir. Hemodiyaliz, sağlıklı bir böbreğin işlevlerini yerine getirmeyi amaçlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, hücre içi ve hücre dışı sıvı ortamını uygun bir şekilde dengeler ve böylece normal böbrek fonksiyonuna benzer bir etki yaratır. Bu amaçla, kandaki üre gibi çözünmüş maddelerin diyalizata taşınması ve bikarbonat gibi çözünmüş maddelerin diyalizattan kana taşınması gerekmektedir. Bu işlem, hücre içi ve hücre dışı sıvı ortamlarının dengeye kavuşmasını sağlar ve böylece normal böbrek fonksiyonuna benzer bir etki yaratır (Şekil 2a). Çözünenmaddelerin moleküler ağırlığı vekonsantrasyonu difüzyon hızlarının birincil belirleyicileridir. Üre gibi küçük moleküller hızla yayılırken, β2-mikroglobulin, fosfat ve albümin gibi bölümlere ayrılmış moleküller, p-kresol gibi proteine bağlı çözünenler ve daha büyük moleküller çok daha yavaş yayılır (Şekil 2B ve 2C). Difüzyona ek olarak, çözünen maddeler hidrostatik veya ozmotik basınç gradyanları tarafından yönlendirilen konvektif bir işlem aracılığıyla membrandaki gözeneklerden geçebilir (ultrafiltrasyon). Ultrafiltrasyon sırasında, çözünen konsantrasyonlarında değişiklik olmaz; totalde fazla olan vücut suyu uzaklaştırılır. Her diyaliz seansı için, diyaliz reçetesinin seans hedefleri ile uyumlu olabilmesi için hastanın fizyolojik durumu değerlendirilmelidir. Bu, diyalizin ayrı fakat ilgili bileşenlerinin bütünleştirilmesiyle gerçekleştirilir. (İstenilen oranlarda ve toplam çözünen ve sıvı uzaklaştırma miktarını elde etmek için reçete Tablo3).

Üremili hastalarda biriken solütlerin klirensinin ölçülmesi, diyaliz dozunun hesaplanması ve iletilirken yeterliliğinin belirlenmesi için temel dayanak haline gelmiştir. Üre kinetik modellemesi, morbidite ve mortaliteyi, bilinen diğer herhangi bir çözünen maddenin kinetik modellemesinden daha iyi tahmin eder. Diyaliz yeterliliği hesaplanan Kt/Vurea formülünde K diyalizörün üre klirensidir, t diyaliz süresidir ve Vurea hastanın üre dağılım hacmidir (48).



Şekil 2. Hemodiyalizde üre, fosfor ve p-cresol difüzyonu

Tablo 3. Hemodiyalizde Tedavi Hedeflerine Ulaşmanın Reçetesi (48)

Diyalizör	
	Gelişmiş güvenlik nedeniyle içi boş fiber diyalizörler tercih edilir.
	Sentetik membranlar, daha az kan-membran etkileşimi nedeniyle selüloz membranlardan daha sık kullanılır.
	Yüksek akışlı membranlar, düşük akışlı membranlara kıyasla daha düşük moleküler ağırlıklı çözünenlerin benzer şekilde çıkarılmasıyla daha yüksek moleküler ağırlıklı çözünenlerin daha fazla çıkarılmasına izin veren daha büyük gözeneklerle inşa edilir.
Tedavi Süresi	Normal tedavi süresi yaklaşık 4 saattir. Daha uzun tedavi süreleri, daha az intradiyalitik hipotansiyon riski ile daha fazla sıvı çıkarılmasına izin verir ve fosfat gibi bölümlere ayrılmış solütlerin uzaklaştırılması artar; bununla birlikte, artan diyaliz süresi, azalan plazma konsantrasyonları nedeniyle birçok çözünen maddenin uzaklaştırılması üzerinde sınırlı etkiye sahiptir.
Tedavi sıklığı	Normal sıklık haftada 3 defadır. Diyaliz sıklığını haftada >3 defaya çıkarmak, solüt klirensini ve sıvının çıkarılmasını iyileştirir; klinik sonuçlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkiler randomize çalışmalarda değerlendirilmektedir.
Kan akış hızı	Her zamanki reçete dakikada 200 ila 400 ml'dir. Ulaşılabilir kan akışı, damar yolunun tipine ve kalitesine bağlıdır. Artan kan akışı, çözünen uzaklaştırmayı artırır; bununla birlikte, artan akış direnci sonunda artırılmış açıklığı sınırlayacaktır.
Diyalizat Akış Hızı	Olağan hız, maksimuma yakın çözünen klirensi elde etmek için elde edilen kan akış hızının iki katıdır.
Ultrafiltrasyon hızı	İntradiyalitik hipotansiyon riskini azaltmak için saatte vücut ağırlığının kilogramı başına 10 ml' den az olmalıdır.
Diyalizat bileşimi	
Sodyum	Litre başına 130 ila 145 mmol arasında. Daha yüksek sodyum konsantrasyonları, intradiyalitik hipotansiyon riskini azaltır, ancak susuzluğu ve interdiyalitik kilo alımını artırır.
Potasyum	Genellikle litre başına 2 ila 3 mmol. Düşük diyalizat potasyum seviyeleri ani kardiyak ölümle ilişkilidir; intradiyalitik potasyum giderimi oldukça değişkendir ve diyalizden sonra plazma potasyum seviyeleri yaklaşık %30 oranında geri döner.
Kalsiyum	Genellikle litre başına 1.25 ila 1.75 mmol. Yalnızca proteine bağlı olmayan kalsiyum uzaklaştırılır; daha yüksek diyalizat kalsiyum seviyeleri intradiyalitik kan basıncını arttırır.
Magnezyum	Genellikle litre başına 0,5 mmol. Optimal magnezyum seviyesi çözülmemiştir ve magnezyum akışının tahmin edilmesi zordur.
Alkali tamponlar	Genellikle litre başına 30 ila 40 mmol. Ağırlıklı olarak az miktarda asetat içeren bikarbonat; bikarbonat konsantrasyonu metabolik asidozun düzeltilmesi için ayarlanabilir.
Klor	Diyalizatta öngörülen katyonlar ve alkali tamponlar tarafından tanımlanır
Glukoz	Genellikle desilitre başına 100 ila 200 mg. Daha yüksek glikoz seviyeleri hipertrigliseridemiyi teşvik eder.
İntradiyalitik ilaçlar	Eritropoietin, demir, D vitamini analogları, antibiyotikler.
Antikoagülan	Heparin ve diğer ajanlar

2.2.2.3. Böbrek Nakli

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için en seçkintedavi seçeneğidir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2020 yılında tüm dünyada 129681 böbrek nakli yapılmıştır. Kayıtlardan elde edilen veriler, yaş, cinsiyet, birincil böbrek hastalığı ve komorbiditeler için düzeltme yapıldıktan sonra bile, bekleme listelerine kayıtlı hastalarla karşılaştırıldığında, işleyen bir böbreğin hasta sağ kalımını iyileştirdiğini göstermiştir. 1970'lerden 1980'lerin sonlarına kadar, genel hasta sağ kalım, nakil sonrası 1, 5 ve 10 yılın her birinde en az %8 arttı ve 1990' ların sonunda, 10 yıllık greft fonksiyonu ile genel sağ kalım %86' ya ulaşmıştır. Ancak böbrek nakli alıcılarında yaşam beklentisi genel popülasyona göre daha düşüktür. Böbrek nakil alıcıları, genel popülasyonla karşılaştırıldığında ölüm oranlarında artışa sahiptir. Yeni immünsupresif ilaçlar, 1-2 yılda kısa süreli hasta sağ kalımını %95' e kadar iyileştirmiştir, ancak bu verilerin uzun süreli takipte doğrulanması gerekiyor. Bu durum kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar ve maligniteler nedeniyle artan mortalite oranlarına bağlanmıştır (49).

Böbrek transplantasyonunda (RT) en yaygın kullanılan immünsupresif kombinasyon, bir kalsinörin inhibitörü (CI), bir mikofenolik asit türevi (sodyum mikofenolat veya mikofenolat mofetil [MMF]) ve steroidlerden oluşur (50).

2.2.2.3.1. Böbrek Nakilde İmmünsupresif Tedaviler

2.2.2.3.1.1. Anti-Metabolitler

Antimetabolit ajanlar pürin nükleik asitlerin üretimini inhibe ederek, T hücreleri ve B hücrelerin proliferasyonunu engelleyerek immünsupresif etkilerini gösterirler. Mikofenolik asit (MPA) ve azatiopürin (AZA) bu grupta yer alır. Yan etki profili az ve kan düzeyi ile izleme gerek yoktur (51). Güçlü bir immünsupresif olarak mikofenolik asidin (MPA) keşfi ile mikofenolatlar transplantasyon alanında kullanılmaya başlandı. Özellikle, MPA'nın bir morfolino ester ön ilacı olan mikofenolat mofetil'in (MMF) kullanımı, organ allogreft reddinin önlenmesinde ve hasta ve allogreft sağkalımında önemli bir ilerlemeye neden oldu. Son yıllarda MMF, böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonunda da reddin önlenmesi için ek bir immünsupresif olarak onaylanmıştır. MPA ilk olarak Penicillium spp içeren kültürlerden izole edilmiştir (52).

Sedef hastalığının tedavisinde kullanıldığında immünsupresif aktiviteye sahip olduğu bulundu (53,54).

MPA, de novo purin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan inosin monofosfat dehidrojenazın (IMPDH) seçici, geri dönüşümlü, rekabetçi olmayan bir inhibitörüdür ve bu nedenle güçlü bir immünsupresif ajandır (55–57). IMPDH inhibisyonu, de novo purin sentezini önlemede merkezi bir rol oynar, bu da lenfositik hücre bölünmesinin tercihli bir şekilde durdurulması ve ardından allojenik transplante edilmiş bir organ tarafından oluşturulan immün yanıtın baskılanması ile sonuçlanır (58). MMF'nin immünsupresif rejimlerdeki faydaları açıktır, ancak kullanımının, birçok hastada doz değişikliklerine veya ilacın kesilmesine yol açabilen gastrointestinal (GI) yan etkileri ile ilişkili olması, etkinlik açısından büyük bir endişe kaynağı olabilir. Bu nedenle, ilaç dozu veya etkinliğinden ödün vermeden GI yolunu korumaya yönelik önlemler arzu edilir. Enterik kaplama, mikofenolatların GI advers olay profilini iyileştirmenin potansiyel bir yöntemi olarak önerilir. Bu nedenle, MPA ile ilgili iyileştirme amacıyla MPA – enterik kaplı mikofenolat sodyum (EC-MPS; myfortic, Novartis PharmaAG, Basel, İsviçre) sağlayan yeni bir formülasyon geliştirilmiştir. Üst GI yan etkileri MMF ile karşılaştırıldığında EC-MPS'nin farmakokinetiği Moleküler ağırlıktaki farklılıkların bir sonucu olarak, EC-MPS 720 mg, MMF 1000 mg olarak neredeyse eş molar miktarda MPA içerir (59).EC-MPS ve MMF'nin güvenliği ve etkinliği, 322 idame böbrek nakli hastasını içeren bir çalışmada daha ayrıntılı olarak incelenmiştir (60). Siklosporin (kortikosteroidli veya kortikosteroidli) ile MMF (günde iki kez 1000 mg) alan hastalar, EC-MPS (720 mg günde iki kez) tedavisi almak veya MMF (günde iki kez 1000 mg) almaya devam etmek üzere randomize edilmiştir. GI yan etkilerinin insidansı, iki tedavi grubu arasında 6. ayda (EC-MPS %28,9' a karşı MMF %27,6) ve 12 ayda (sırasıyla EC-MPS %29,6'ya karşı MMF %24,5) karşılaştırılabilir olmuştur (60). İlk 3 ay içinde nötropeni oluşumu (<1500 hücre/mm3) hem EC-MPS hem de MMF ile tedavi edilen hastalarda düşüktü (sırasıyla %0,6 ve %3,1) ve 12 aylık çalışma boyunca da değişiklik saptanmamıştır. Genel enfeksiyon insidansı her iki grupta benzer olmasına rağmen, EC-MPS ile tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonların sayısı önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. (Sırasıyla EC-MPS ve MMF için %8,8 ve %16,0; $p < 0.05$). Etkinlik parametrelerinin incelendiğinde her iki tedavi grubunda da aynı etkinlik saptanmıştır (60). Bu çalışma, EC-MPS'nin stabil böbrek naklinde MMF kadar güvenli ve etkili

olduğunu ortaya koymuştur. İdame tedavide MMF alan hastaların güvenli bir şekilde EC-MPS' ye dönüştürülebileceği sonucunu ortaya koymuştur.

2.2.2.3.1.2. Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri, takrolimus ve siklosporin, transplantasyondan sonra akut rejeksiyonları önlemek için temel immünsupresanlar olmuştur (61,62). İki ilacın kimyasal yapıları oldukça farklı olsa da ilgili bağlayıcı proteinleri, immünfilinler ile bir kompleks oluşumunu içeren benzer bir etki mekanizmasına sahiptirler (Takrolimus için FK506 bağlayıcı protein (FKBP12) ve siklosporin için siklofilin) (63). İlaç-immünfilin kompleksleri, T lenfositlerin aktivasyonunda hız sınırlayıcı bir enzimi ve nükleer faktörün önemli bir düzenleyicisi olan Ca2＋ ve kalmodulin bağımlı protein fosfataz kalsinörine bağlanır ve aktivitesini inhibe eder (63–65). Bu nedenle, takrolimus ve siklosporin, T lenfositlerin aktivasyonunu inhibe ederek transplantasyondan sonra rejeksiyon veya graft-versus-host hastalığını (GVHD) önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kalsinörin inhibitörlerinin terapötik aralığı dardır ve böbrek, merkezi sinir sistemi ve pankreasta ciddi toksisiteye neden olabilirler (66–68).

Takrolimus biyoyararlanımı farklıdır, yarılanma zamanı 12 saattir ve kararlı durum konsantrasyonuna 0,5-6 saatte ulaşır (69). Takrolimus absorbsiyonunu arttırmak için yemekten önce aç karnına kullanılması önerilmektedir (69). Takiplerde takrolimus kan düzeyi ölçülerek tedavi takibi yapılmaktadır.

Siklosporinin biyoyararlanımı %10-89 arasında değişir. Yarılanma zamanı 5-27 saattir (70). Siklosporin kan değeri bireysel farklılık gösterir ve takibi gerekmektedir.

2.2.2.3.1.3. mTOR İnhibitörleri

Hücre bölünmesinde önemli bir rol oynayan mTOR, PI3K ailesinin bir üyesi olarak hücre içindeki treonin ve serin kalıntılarını fosforile eden bir protein kinazdır. mTOR, hücresel anabolik ve katabolik süreçlerin kilit bir noktası olarak kabul edilir ve gen transkripsiyonu ve protein sentezi süreçlerinde önemli bir rol oynar.

Streptomyces hygroscopicus cinsi bakteriden izole edilen Sirolimus (Rapamisin, SRL) adlı lipofilik bir mikrosiklik lakton, FK bağlayıcı protein 12'ye bağlanarak SRL-FKBP-12 kompleksini oluşturur ve bu kompleks, mTOR'u hedef alarak, mTOR ile

ilişkili sinyal yollarını inhibe eder. Sitokin ve mitojenlere karşı verilen yanıtların sebep olduğu DNA ve protein sentezini durdurarak, lenfositlerin G1 fazından S fazına geçişini engeller. T-lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek, sitokin aracılı allograft rejeksiyonunu önlemede etkili bir rol oynar (71).

Everolimus, sirolimusun ikinci nesil bir türevidir ve sirolimusa kıyasla daha iyi bir oral biyoyararlanımı sağlar ve metabolik bakımdan daha kararlıdır. Ayrıca, sirolimusa göre daha kısa yarılanma süresine sahiptir. FKBP-12 ile kompleks oluşturarak, büyüme faktörlerinin hücre proliferasyonu üzerindeki etkisini benzer şekilde inhibe eder. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, everolimusun post-transplant lenfoproliferatif hastalığın önlenmesi ve tedavisinde oldukça etkili olduğunu ortaya koymaktadır (72).

2.2.2.3.1.4. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler T hücreleri üzerinde interlökin-2 (IL-2) gen ekspresyonu bloklayarak immünsupresif etki gösterirler (73). Nötrofil sayısını arttırsalar bile nötrofil adezyonu ve kemoktaksisini bozarlar. Lipokortin gibi birçok biyomolekülün sentezinin arttırarak fosfolipaz A2 oluşumunu engeller ve bu sayede immünsistemde etkili birçok sitokinin oluşumunu engellerler (74).

Glukokortikoidler; organ naklinde indüksiyon, idame, rejeksiyon tedavisinde verilen ilaçlardan biridir.

2.2.2.3.2. Böbrek Naklinde Kullanılan İlaçların Komplikasyonları

2.2.2.3.2.1. Hipertansiyon

Geriye dönük çalışmalarda, siklosporin alan hastalarda hipertansiyon insidansı daha yüksekti ve azatiopürin alanlara göre daha fazla antihipertansif ajana ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir (75,76). Antimetabolitler olan azatiopürin ve MMF ile mTOR inhibitörleri sirolimus ve everolimusun kan basıncını (KB) artırmada herhangi bir etkisinin olduğuna dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

2.2.2.3.2.2. Dislipidemi

Transplantasyon sonrası hiperkolesterolemi prevalansı %60-70’ tir (77,78). Lipid bozuklukları, hiperkolesterolemi ve ayrıca hipertrigliseridemi; siklosporin ile tedavi edilen hastalarda, takrolimus ile tedavi edilen hastalara göre daha sık ortaya çıkmaktadır (79–84). mTOR inhibitörleri sirolimus ve everolimus, transplantasyon sonrası hiperlipideminin ana nedeni olarak kabul edilmektedir ve aralarında belirgin bir fark olmamasına rağmen, bu iki ajanın etkilerini karşılaştıran bildiğimiz kadarıyla litarütürde bir çalışma henüz bulunmamaktadır (85). CNI' lerin sirolimus veya everolimus ile kombinasyonunda, azatiopürin veya MMF kombinasyona oranla daha fazla kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artışa neden olduğu ve daha fazla hastanın HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) kullandığı saptanmıştır (86–89). Hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalıkların prevalansını da artırdığı için, mTOR inhibitörleri kullanan transplant alıcılarında bile kılavuzları tarafından önerilen aralıkta tutulmalıdır (90–94).

2.2.2.3.2.3. Diyabetes Mellitus

Yeni başlangıçlı diyabetes mellitus (NODM) transplant alıcılarının %5-20' sinde transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkar, ancak bu hastalığı tanımlamak için farklı kriterler kullanılmıştır (95). Siklosporin, pankreas işlevi üzerinde (79–82) olumsuz etkisi olmasına rağmen, NODM insidansını değiştirmemiştir (96–100). Diğer taraftan, takrolimusinsülin sekresyonunu siklosporinden daha fazla azalttığı için, siklosporin ile karşılaştırıldığında NODM önemli ölçüde artmıştır (79–82,101–106). Takrolimusun diyabetojenik etkisi, böbrek nakli hastalarında MMF, kortikosteroidler ve basiliximab ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada doğrulanmıştır. Nakil sonrası NODM, bozulmuş açlık glukozu ve tedavi edilen diyabet insidansı, siklosporin grubunda 6. ayda önemli ölçüde düşük saptanmıştır (107). Son zamanlarda sirolimusun da diyabetojenik olabileceği öne sürülmüştür. Siklosporin, takrolimus veya bir antimetabolit ile kombinasyon halinde sirolimus ile tedavi edilen hastalarda, siklosporin artı MMF veya azatiopürin ile tedavi edilen hastalara kıyasla NODM riski daha yüksek saptanmıştır (108).

2.2.2.3.2.4. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Bazı immünsupresanların geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde spesifik etkileri olduğundan, bunlardan kaçınılması veya dozunun azaltılması kardiyovasküler hastalıkların prevalansını iyileştirecektir. Kortikosteroidlerin; kan basıncı, lipidler ve glukoz metabolizması üzerinde olumsuz etkileri vardır (109). Yeni immünsupresifler, düşük greft kaybı riski olan böbrek nakli hastalarında idamede randomize çalışmalar, kortikosteroidin kesilmesinin veya kortikosteroid içermeyen immün supresyonun hipertansiyonu iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, bazı çalışmalarda, kostikosteroidin kesilmesi, hasta sağ kalımında iyileşme ve kardiyak olaylar ve mortalite riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (110–113). Bununla birlikte, kostikosteroid içermeyen immün supresyonun bazı yararlı etkileri olmasına rağmen, uzun vadeli greft sonucu gibi sorular yanıtlanmayı beklemektedir (114).

MMF ile kombine siklosporin alan hastalarda, siklosporin dozunda %50' lik bir azalma veya bir MMF veya sirolimus bazlı rejimden siklosporinin tamamen kesilmesihem arteriyel kan basıncında azalmaya hem de kullanılan antihipertansif ilaç sayısında azalmayla sonuçlanmıştır (115–117). Öte yandan, siklosporinden takrolimusa geçiş, glikoz metabolizmasında bozulma olmaksızın kardiyovasküler risk profillerini iyileştirmiştir (118–123). Bununla birlikte, homosistein ve C-reaktif protein gibi geleneksel olmayan kardiyovasküler risk faktörlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (123). Kardiyovasküler risk faktörlerinin bu tür önlemlerle kontrol altına alınmasının kardiyovasküler hastalık insidansında bir iyileşme ile sonuçlandığı varsayımını destekleyen çok az kanıt vardır (124). Ancak yakın tarihli bir çalışmada, siklosporinden takrolimusa dönüşüm, kardiyovasküler olaylarda bir azalma ile sonuçlanmıştır (125).

2.2.2.3.2.5. Malignite

Renal transplant alıcılarında meydana gelen de novo kanserin ilk raporundan bu yana, tek merkezlerden ve kayıtlardan elde edilen veriler, malignitelerin transplantasyon sonrası yaygın bir komplikasyon olduğunu ortaya koymuştur (126–135). İnsidans, transplant alıcılarında genel popülasyona göre 3 ila 5 kat daha fazladır. 25 yıllık immünsupresyondan sonra, alıcıların yaklaşık yarısında bir tür tümör geliştirme riski altında olduğu bildirilmiştir (130). En sık görülen malignite türleri, melanom dışı cilt kanseri, lenfoma/lenfoproliferatif bozukluklar ve virüsle ilgili diğer tümörlerdir.

Akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanseri gibi genel popülasyonda daha yaygın olan diğer malignitelerde hafif bir artış görülmüştür (131,136). Artan insidansın nedeni belirsizdir, ancak USRDS ve ANZDATA kayıtlarından elde edilen veriler, bu artan riskten immünsupresyonun sorumlu olabileceğini göstermektedir (133,134). Kanser şu anda böbrek nakli alıcılarında üçüncü en yüksek ölüm nedenidir (137–139). ANZDATA kayıtlarında kanser, tüm ölümlerin dörtte birinden sorumlu olarak görülmektedir fakat yapılan bir kohort çalışmasında 10 yıllık bir takipten sonra, malignitelerden ölüm, kardiyovasküler mortaliteye benzer bulunmuştur (135,140).

Bazı çalışmalar, siklosporinin eklenmesinin, azatiyopürin ve kortikosteroid alan hastalarla karşılaştırıldığında malignite riskini artırdığınıve siklosporin ile riskin doza bağlı olabileceğini göstermiştir (141–143). Ancak indüksiyon tedavisi uygulanmayan hastalarda bu riskin daha düşük olduğu görülmektedir (144). MMF' nin malignite gelişimi üzerindeki etkisi, 13502 hastayı kapsayan prospektif bir kohort çalışmasında değerlendirilmiş ve MMF’ nin artan malignite riski ile ilişkili olmadığı hatta bazı popülasyonlarda bu riskin daha düşük olduğu saptanmıştır (145).

CNI olmaksızın sirolimus veya everolimus alan hastalarda siklosporin veya takrolimus alanlara göre daha düşük malignite insidansı görülmüştür. Ek olarak, sirolimus veya everolimusa dönüşüm ile CNI' nin kesilmesi hem kutanöz hem de viseral Kaposi sarkomunun gerilemesine yol açmıştır (146–148).

2.2.2.3.2.6. Enfeksiyon

Enfeksiyonlar hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Yeni immünsupresif ajanların kullanımı, CMV ve EBV enfeksiyonlarının insidansını ve polyomavirüs enfeksiyonu ve BK virüsü nefropatisinin yeniden ortaya çıkışını artırmıştır. Donör seçimi, düşük dozlarda CNI' lerin düşük dozlarda MMF veya bir mTOR inhibitörü ile kombinasyon halinde, antiviral ajanlarla evrensel profilaksiye ek olarak enfeksiyon oranlarını azaltmak için alınabilecek önlemlerdir (49).

2.3. Temporomandibüler Rahatsızlıklar

Temporomandibular eklem (TME), çenenin iki tarafında yer alan, her insanın kendine özgü morfolojik özellikleriyle şekillenen, menteşe ve kayma hareketleriyle alt çene hareketine olanak tanıyan, çiğneme ve konuşma gibi temel fonksiyonlarımızın

oluşumunda önemli bir rol oynayan bir eklemdir (1–3). Temporomandibular Rahatsızlıkları, çiğneme kasları ve Temporomandibular eklem (TME) kaynaklı sorunlar yanı sıra çiğneme sisteminin fonksiyonel olarak ortaya çıkan tüm bozukluklarını içeren bir terimdir (4). En yaygın belirti ve bulguları kronik ağrı, sınırlı çene hareketi ve TME sesleridir (5). Yetişkinlerin yaklaşık %3-15' ini etkiler ve tedavi gerektiren vakaların oranı yaklaşık %15' tir (6,7). TMR' ler, ağrı ve sakatlık ile sonuçlanan ikinci en yaygın kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarını oluşturur (8). En sık görülen etiyolojik faktörler miyofasyal ağrı sendromu, disk dejenerasyonu, osteoartrit ve otoimmün bozukluklardır (149). Genetik ve psikojenik faktörlerin yanı sıra yaş, cinsiyet, travma ve periartiküler-oral disfonksiyonlar TMR'nin ana nedenleri olabilir (150).

TME rahatsızlıklarıyla ilgili araştırma ve teşhis için kullanılan Temporomandibular Rahatsızlıklar için Araştırma Teşhis Kriterleri (TMR/ ATK), iki bölümden oluşmaktadır. Normalin dışında gelişen durumları teşhis etmek için çiğneme kasları ve TME fonksiyonlarındaki kriterler ilk bölümde yer almaktadır. Ayrıca, ikinci bölümde ağrı ve psikososyal durumlarla ilgili sorulara yer verilmiştir. Bu sınıflandırma, Samuel F. Dworkin ve Linda LeReche öncülüğünde, on dört bilim adamının katılımıyla oluşturulmuş bir komite tarafından yapılmıştır. Amacı, TME rahatsızlıkları hakkında şimdiki bilgilerle standardize edilmiş kriterler üretmek ve gelecekte yapılacak araştırmalar için bir temel oluşturmaktır (9). Yeniden düzenlenen TMR/ ATK litarütürde DC-TMD olarak geçmektedir. DC-TMD de eksen I ve eksen II; klinik ve araştırma ortamında hemen uygulanabilen, kanıta dayalı bir değerlendirme protokolüdür (10). Orijinal TMR/ ATK protokolüyle (9) karşılaştırıldığında DC-TMD, ağrıyla ilişkili TMR' yi tanımlamak için geçerli ve güvenilir bir Eksen I tarama anketinin yanı sıra, TMR için ağrıyla ilgili en yaygın geçerli ve güvenilir Eksen I teşhis algoritmalarını bir parça olarak içerir. DC-TMD protokolü, klinisyenleri hastalarına kişiselleştirilmiş bakım sağlama konusunda daha doğru bir şekilde yönlendirecektir. DC-TMD Tablo 4’ de gösterilmiştir.

Tablo 4. DC-TMD.

I. TEMPOROMANDİBULAR EKLEM HASTALIKLARI
1. Eklem ağrısı
A. Artralji
B. Artrit
2. Eklem rahatsızlıkları
A. Disk bozuklukları
1. Redüksiyonlu disk yer değiştirmesi
2. Aralıklı kilitleme ile redüksiyonlu disk yer değiştirmesi
3. Sınırlı açılma ile redüksiyonsuz disk yer değiştirmesi
4. Sınırlı açılma olmaksızın redüksiyonsuz disk yer değiştirmesi
B. Hipermobilite bozuklukları
1. Dislokasyonlar
A. Sublaksasyon
B. Luksasyon
C. Diğer hipomobilite bozuklukları
1. Adezyonlar / adezyonlar
2. Ankiloz
A. Fibrozis
B. Osseoz
3. Eklem hastalıkları
A. Dejeneratif eklem hastalığı
1. Osteoartroz
2. Osteoartrit
B. Sinoviyal kondromatozis
C. Neoplazm
D. Osteonekroz
E. Osteochondritis dissekans
F. Kondilizis/idiyopatik kondiler rezorpsiyon
G. Sinoviyal kondromatozisSistemik artritler
4. Kırıklar

5. Doğuştan/gelişimsel bozukluklar
A. Aplazi
B. Hipoplazi
C. Hiperplazi
II. ÇİĞME KASLARI HASTALIKLARI
1. Kas ağrısı
A. Miyalji
1. Lokal miyalji
2. Miyofasyal ağrı
3. Sevk ile miyofasiyal ağrı
B. Tendinit
C. Miyozit
D. Spazm
2. Hipertrofi
3. Kontraktür
4. Neoplazm
5. Hareket bozuklukları
A. Orofasiyal diskinezi
B. Oromandibular distoni
6. Sistemik/merkezi ağrı bozukluklarına atfedilen çiğneme kası ağrısı
A. Fibromiyalji/yaygın ağrı
III. BAŞ AĞRISI
1. TMD'ye bağlanan baş ağrısı
IV. İLGİLİ YAPILAR
1. Koronoid hiperplazisi

2.4. Temporomandibüler Rahatsızlıklar İle Böbrek Hasarının İlişkisi

Kronik ağrı, son dönem böbrek hasarında (SDBH) yaygındır (151,152). Diyaliz hastalarının yaklaşık yarısında kronik ağrı vardır. KBH, bazı kronik ağrı formlarıyla ilişkilidir. Hem KBH vakalarının hem de genel popülasyonun %60-70' inde kas-iskelet ağrısı baskındır (153). Bu hasta grubunda artrit, kronik ağrının en yaygın nedenlerinden biridir. Kemik ve mineral metabolizması anormallikleri (osteo-malazi, D vitamini eksikliği, renal osteodistrofi ve sekonder hiperparatiroidizm), düşük dereceli kronik inflamasyon, vasküler kalsifikasyon, periferik nöropati ve diyalize bağlı amiloidoz kas-iskelet ağrısına katkıda bulunabilir (153).

TMR ile hastalık ilişkileri açısından yapılan daha önceki çalışmalarda, genel yetişkin popülasyonunda (154,155), polikistik over sendromu (156), obezite (157), ankilozan spondilit (158), Sjögren sendromu (158), romatoid artrit (158), astım (159), uyku apnesi sendromu (160) ve Hashimoto tiroiditi (161) vakalarında TMR sıklığının arttığı gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda böbrek yetmezliği hastalarında TME rahatsızlıklarının artmış olduğu gözlenmiştir. Bir çalışmada; 214 diyalize girmeyen kronik böbrek hasarı olan hastalarda %40,6 TMR tanısı konuldu. Evre 3, 4 ve 5 diyalize girmeyen kronik böbrek hasarlı hastalarda TMR prevalansı sırasıyla %33,6, %46,8 ve %57,1 olarak bulunmuştur (14). Hemodiyaliz hastalarda yapılan bir çalışmada TME rahatsızlığı prevalansı %41,5 olarak bulunmuştur (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel vaka kontrol çalışması Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi Nefroloji Kliniği ve Kulak-Burun-Boğaz Klinikleri tarafından yürütüldü. Çalışmaya 131 böbrek nakil hastası, 30 hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek hasarı olan hasta, 30 sağlıklı birey dahil edildi. Tüm hastalardan yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 08.03.2022 tarihli 2022/09 oturum numarası ve 01 karar numarası ile etik kurul onamı alındı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Böbrek nakli hasta grubuna 18-80 yaş arasında, böbrek nakli sonrası en az 3 ay geçmiş böbrek nakil olan hastalar dahil edildi. Hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek hasarlı hasta grubuna 18-80 yaş arası ve an ez 3 aydır haftada 3 gün idame Hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek hasarı olan hastalar dahil edildi. Kontrol grubuna böbrek nakli hastaları ile yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer olan ve ek hastalığı olmayan sağlıklı bireyler alındı.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar, çene travması veya cerrahisi geçirmiş olanlar, diyalize başladıktan sonra geçen süre ya da böbrek nakli sonrası geçen süre 3 aydan kısa olan, TMR artriti ile ortaya çıkabilen otoimmün ve romatolojik hastalıkları (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, psoriatik artrit ve Sjögren sendromu) olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3. Demografik Verilerin Elde Edilme Yöntemi

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbit hastalık varlığı (Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus veya Koroner arter hastalığı, vb.), KBH etyolojisi, kaç yıldır hemodiyaliz tedavisi görmekte olduğu, böbrek naklinden sonra geçen süre, böbrek nakil tipi (canlı veya kadavra) kullanılanimmünsupresif ilaçlar (Kalsinörin inhibitöleri, Azathioprin, Mikofenolat türevleri, kortikosteroidler gibi demografik verileri tıbbi kayıtlarından elde edildi.

3.4. Laboratuvar Verilerin Elde Edilmesi

Her 3 gruptaki hastalardan serum üre, kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), LDL kolesterol, trigliserid düzeyi (TG), magnezyum (Mg), spot idrar protein, spot idrarda kreatinin serum albümin düzeyi ve tam kan sayımı için kan alındı velaboratuvarda standart yöntemle çalışıldı. Diyaliz hastalarının kanları hafta ortası diyalizseansının hemen öncesinde alındı. Böbrek nakli hastalarının kanları poliklinik kontrolüsırasında alındı.

3.5. Temporomandibüler Rahatsızlıkların Değerlendirilmesi

Tüm hastaların Temporomandibüler Eklem muayeneleri her bir merkezde tek bir kulak-burun-boğaz uzmanı tarafından yapıldı. Hastalar yeniden düzenlenen klinik ve araştırma ortamında hemen uygulanabilen, kanıta dayalı bir değerlendirme protokolü olan DC-TMD' ye göre değerlendirilmiştir (10). Bu değerlendirmede aşağıdaki gibi kulak-burun-boğaz kliniğimizde yapılmıştır.

Hastalar öyküsüne göre şu şekilde değerlendirilmiştir;

- ✓ "Son 30 gün içinde, herhangi bir ses mevcut mu?", (Aralıklı kilitlenme ile veya kilitlenme olmaksızın redüksiyonlu disk yer değiştirmesi ve dejeneratif eklem hastalığı için geçerlidir.)
- ✓ "Son 30 gün içinde, sınırlı ağız açıklığı ile çeneniz kitlendi mi ve ardından kilit açıldı mı?" (Aralıklı kilitleme ile redüksiyonlu disk yer değiştirmesi için geçerlidir.)
- ✓ Çeneniz kilitlendiğinde hiç açılamadığı oldu mu ve bu durum yemek yemenizi engelledi mi? (Sınırlı açıklık veya Sınırlı açılma olmaksızın redüksiyonsuz disk yer değiştirmesi için geçerlidir.)
- ✓ "Son 30 gün içinde ağzınızı çok açtığınızda, çenenizi kilitlediğinizde veya tam kapanmayacak şekilde oldu mu " (Subluksasyon için geçerlidir.)

Hastalar fizik muayenesine göre şu şekilde değerlendirilmiştir;

- ✓ Redüksiyonlu disk yer değiştirmesi
  - o Herhangi bir eklem sesi (klik veya krepitus) hasta tarafından bildirilmesi
  - o Klik tespiti varlığında klik için gereken açma/kapama döngülerinin sayısı 1 ila 3 arasında olması
  - o Yanal ve çıkıntılı hareketler sırasında klik algılama
- ✓ Aralıklı kilitleme ile redüksiyonlu disk yer değiştirmesi
- ✓ Sınırlı açılma ile redüksiyonsuz disk yer değiştirmesi
  - o Yardımlı açma<40mm
  - o Destekli açma≥ 40 mm
- ✓ Dejeneratif eklem hastalığı
  - o Herhangi bir eklem sesi (klik veya krepitus) hasta tarafından bildirilmesi
  - o Palpasyon ile krepitus (ince veya kaba) tespit edilmesi

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 16.0 Paket programı ile analiz edildi. Çalışmaya alınan hastaların verileri ölçümle elde edilen sürekli değişkenler için ortalama±SDile, sayımla elde edilen kategorik değişkenler için oran ve orantı olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizinde KolmogorovSmirnov ve ShapiroWilk testleri kullanıldı. Her 3 grubun normal dağılıma uyan sürekli değişkenler bakımından karşılaştırılmasında OneWay ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal Wallis varyans analizi uygulandı. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını analiz etmek için post hoc test olarak Tukey ve Bonferonni analizinden yararlanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması analizlerde anlamlılık sınırı olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 3 aydan uzun süredir böbrek nakil yapılıp tarafımızca takip edilen 131 hasta alındı. 43 hasta kadavradan renal nakil 88' i ise canlıdan renal nakil olmuştu. Bu hastaların 78 tanesi (%59,5) erkek, 53 tanesi (%40,5) kadındı. Hastaların KBH etyolojilerine bakıldığında %9,2 diyabetes mellitus, %32,1 hipertansiyon, %16,8 glomerülonefrit, %11,5 polikistik böbrek hastalığı, %39,7 sinde ise diğer nedenler ve nedeni bilinmeyenler yer alıyordu. Hastaların yaş ortalaması 44,1±11,3 (18-69), GFH 69,0±25,02 (11-132) idi. Hastaların genel verileri Tablo 5' de gösterilmiştir.

Böbrek nakli ile takip edilen hastalar 3' lü immünsüpresif ilaç tedavisi almakta idi; 115 hasta enterik kaplı mikofenolat sodyum, 119 hasta kalsinörin inhibitörü, 13 hasta azatiopürin, 10 hasta mtor inhibitörü, 121 hasta ise steroid kullanıyordu. İmmunsüpresif ilaç verileri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 5. Böbrek Nakilli Hastaların Verileri

Yaş(yıl)	44,1±11,3(18-69)
Bun (mg/dL)	20,1±13,1(6-90)
Cre (mg/dL)	1,3±0,7(0,61-5,08)
GFH(ml/dk)	69,0±25,02(11-132)
Na (mEq/L)	139,2±2,35(128-144)
K (mEq/L)	4,37±0,48(2,9-5,7)
Ca (mg/dL)	9,4±0,6(5,5-11)
P (mg/dL)	3,29±0,74(1,74-6,19)
Albümin (mg/dL)	4,37±0,32(3,4-5,2)
Mg (mg/dL)	1,8±0,2(1,14-2,30)
CRP (mg/L)	5,88±7,2(2-67)
Tg (mg/dL)	168±81(44-444)
LDL (mg/dL)	107,3±30,3(46-200)

Tablo 6. Böbrek Nakilli Hastaların İmmunsüpresif İlaç Kullanımı

Enterik kaplı mikofenolat sodyum	115(n=87,7)
Kalsinörin inhibitörü	119(n=90)
Azatiopürin	13(n=9,9)
Mtor inhibitörü	10(n=7,6)
Steroid	121(n=92,4)

(n) ile tanımlanan değerler yüzdeyi (%) göstermektedir

30 hemodiyaliz tedavisi alan hastanın 23 tanesi (%76,7) erkek, 7 tanesi (%23,3)kadındı. Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların etyolojisinde %23,3 diyabetes mellitus, %26,7 hipertansiyon, %3,3 glomerülonefrit, %10 polikistik böbrek hastalığı %36,6' sında diğer nedenler ve nedeni bilinmeyenler yer alıyordu. Hastaların yaş ortalaması 51,3±12,9(25-73) idi. Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların verileri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastaların Verileri

Yaş(yıl)	51,3±12,9(25-73)
Bun (mg/dL)	49,2±13,1(6-90)
Cre (mg/dL)	8,6±2,64(3,37-13,91)
GFH(ml/dk)	6,63±2,9(2-15,22)
Na (mEq/L)	136±3,19(129-141)
K (mEq/L)	4,75±0,8(3,1-6,1)
Ca (mg/dL)	8,65±0,85(6,9-10,7)
P (mg/dL)	5,1±1,14(3-8)
Albümin (mg/dL)	3,86±0,4(2,7-4,87)
Mg (mg/dL)	2,27±0,39(1,7-3,2)
CRP (mg/L)	14±24,7(3,19-114)
Tg (mg/dL)	160,5±78(57-455)
LDL (mg/dL)	81,1±29,2(36-143)

Çalışmaya sağlıklı birey olarak 30 kişi alındı bunların21 tanesi (%70) erkek, 9 tanesi (%30) kadındı. Yaş ortalamaları 41,7±8,7(30-65), GFH 108,1±12,9(74-130,7) idi. Sağlıklı birey grubunun laboratuvar verileri Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8. Sağlıklı Birey Verileri

Yaş(yıl)	41,7±8,7(30-65)
Bun (mg/dL)	11,8±2,75(7-17)
Cre (mg/dL)	0,7±0,16(0,42-1)
GFH(ml/dk)	108,1±12,9(74-130,7)
Na (mEq/L)	139,7±1,95(135-143)
K (mEq/L)	4,32±0,25(3,8-5)
Ca (mg/dL)	9,27±0,43(8,4-10,5)
P (mg/dL)	3,3±0,46(2,3-4,2)
Albümin (mg/dL)	4,45±0,3(3,84-5)
Mg (mg/dL)	2±0,1(1,8-2,2)
CRP (mg/L)	4±1,85(1,9-9,65)
Tg (mg/dL)	181,7±103,5(61-528)
LDL (mg/dL)	121,6±28,1(71-193)

Böbrek nakilli hasta, hemodiyaliz tedavisi alan hasta ve sağlıklı birey olarak karşılaştırılan 3 farklı grubun laboratuvar verileri de Tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9. Karşılaştırmalı veriler

	Böbrek Nakilli Hastalar (n=131)	HD Tedavisi Alan Hastalar (n=30)	Sağlıklı Hastalar (n=30)	p
Yaş(yıl)	44,1±11,3(18-69)	46,3±12,9(25-73)*	41,7±8,7(30-65)	0,67
Bun (mg/dL)	20,1±13,1(6-90)*	49,2±13,1(6-90)*	11,8±2,75(7-17)*	<0,001
Cre (mg/dL)	1,3±0,7(0,61-5,08)*	8,6±2,64(3,37-13,91)*	0,7±0,16(0,42-1)*	<0,001
GFH(ml/dk)	69,0±25,02(11-132)*	6,63±2,9(2-15,22)*	108,1±12,9(74-130,7)*	<0,001
Na (mEq/L)	139,2±2,35(128-144)	136±3,19(129-141)*	139,7±1,95(135-143)	<0,001
K (mEq/L)	4,37±0,48(2,9-5,7)	4,75±0,8(3,1-6,1)*	4,32±0,25(3,8-5)	0,026
Ca (mg/dL)	9,4±0,6(5,5-11)	8,65±0,85(6,9-10,7)*	9,27±0,43(8,4-10,5)	<0,001
P (mg/dL)	3,29±0,74(1,74-6,19)	5,1±1,14(3-8)*	3,3±0,46(2,3-4,2)	<0,001
Albümin (mg/dL)	4,37±0,32(3,4-5,2)	3,86±0,4(2,7-4,87)*	4,45±0,3(3,84-5)	<0,001
Mg (mg/dL)	1,8±0,2(1,14-2,30)*	2,27±0,39(1,7-3,2)*	2±0,1(1,8-2,2)*	<0,001
CRP (mg/L)	5,88±7,2(2-67)	14±24,7(3,19-114)*	4±1,85(1,9-4,65)	0,002
Tg (mg/dL)	168±81(44-444)	160,5±78(57-455)	181,7±103,5(61-528)	0,74
LDL (mg/dL)	107,3±30,3(46-200)	81,1±29,2(36-143)*	121,6±28,1(71-193)	<0,001

*Diğer gruplardan farklı değere sahip olan grup

4.1. Temporomandibüler Eklem İlişkili Bulgular

Böbrek nakilli hastalar; hemodiyaliz tedavisi alan KBH' ı olan hastalar ve sağlıklı bireylerinTME semptomlarının varlığı ki-kare testine göre karşılaştırıldığında böbrek nakli olan 131 hastanın tamamında semptom olup beklenen olgu sayısı 96,7 olarak sonuçlandı. Hemodiyaliz tedavisi alan KBH' ı olan 30 hastada 5 tanesinde semptom saptandı, beklenen olgu sayısı 22,1olarak sonuçlandı. Sağlıklı 30 bireyde 5 tanesinde semptom saptandı, beklenen olgu sayısı 22,1 olarak bulundu. Böbrek nakilli hastalar ile diğer 2 grup ki-kare testi testi ile TME semptom varlığı açısından kıyaslandığındap değeri ise 0,000 olarak anlamlı bulundu.

Böbrek Nakilli hastalar; hemodiyaliz tedavisi alan KBH' ı olan hastalar ve sağlıklı bireyler ağrı açısından (exen-1'e göre) ki-kare testine göre karşılaştırıldığında böbrek nakilli 131 hastada tamamında ağrı mevcut olup beklenen olgu sayısı 91,9 olarak sonuçlandı. Hemodiyaliz tedavisi alan 30 hastanın 2 tanesinde ağrı saptandı, beklenen olgu sayısı 21 olarak sonuçlandı. Sağlıklı 30 bireyin1 tanesinde semptom saptandı, beklenen olgu sayısı 9 olarak bulundu. Böbrek nakilli hastalar ile diğer 2 grup ki-kare testi testi ile exen-1' e göre TME ağrı varlığı açısından kıyaslandığında p değeri ise 0,000 olarak anlamlı bulundu.

Böbrek Nakilli hastalar; hemodiyaliz tedavisi alan KBH' ı olan hastalar ve sağlıklı bireyler fizik muayene bulgusu exen-1' e göre ki-kare testine ile karşılaştırıldığında böbrek nakilli 131 hastanın 103 tanesinde fizik muayene bulgusu mevcut olup beklenen olgu sayısı 71,3 olarak sonuçlandı. Hemodiyaliz tedavisi alan 30 hastanın 1 tanesinde fizik muayene bulgusu saptandı, beklenen olgu sayısı 16,3 olarak sonuçlandı. Sağlıklı 30 bireyin hiçbirinde fizik muayene bulgu semptom saptanmadı, beklenen olgu sayısı 16,3 olarak bulundu. Böbrek nakilli hastalar ile diğer 2 grup ki-kare testi testi ile exen-1' e göre fizik muayene bulgusu açısından kıyaslandığında p değeri ise 0,000 olarak anlamlı bulundu.

TME bulgularının; 3 grup ile karşılaştırmalı verileri Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. TME bulgularının verileri

	Böbrek Nakilli hasta	HD tedavisi alan KBH hastası	Sağlıklı birey	p
Semptom Var Yok	%100 %0	%16,7 %83,3	%16,7 %83,3	<0,001
Ağrı Var Yok	%100 %0	%6,7 %93,3	%3,3 %96,7	<0,001
FM bulgusu Var Yok	%78,6 %21,4	%3,3 %96,7	%0 %100	<0,001

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek ve diyaliz hastalarında birçok sistem ve organa ait semptomlar görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu popülasyonda temporomandibular eklem rahatsızlığı riskinin de arttığı gösterilmiştir. Başarılı bir böbrek nakli sonrası hastalarda birçok sistemde olumlu iyileşmeler gözlenirken, TME rahatsızlıklarının durumu hakkında literatürde bilgi bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda literatürde ilk defa böbrek nakilli hastalarda temporomandibular rahatsızlıkların sıklığını araştırmayı amaçladık. Çalışmamızın sonucunda böbrek nakilli hastalarda temporomandibular eklem rahatsızlıkların sıklığının hem hemodiyaliz tedavisi alan hastalar hem de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk.

Kronik böbrek ve diyaliz hastalarında TMR riskinin arttığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. TME' de hemodiyaliz kaynaklı değişiklikler ilk olarak Dick ve Jones tarafından bildirilmiştir; HD' li 39 hastanın 6' sında (%15,3) TMR görülmüştür (162). 1985' te Locsey ve ark. HD'li 44 hastanın 10'unda (%22,7) ağrılı TME bulmuştur (163). Yapılan bir başka Çalışmada; HD hastalarında TMR sıklığı (%13,4) olarak bulunmuştur (164). 214 hemodiyaliz tedavisi almayan kronik böbrek hastalarında %40,6 oranında TMR tanısı konulmuş ve Evre 3, 4 ve 5 diyaliz dışı kronik böbrek hastalarında TME rahatsızlık prevalansı sırasıyla %33,6, %46,8 ve %57,1 olarak saptanmıştır (14). 206 Hemodiyaliz tedavisi alan KBH hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise TMR prevalansı %41,5 olarak saptanmıştır (15). Brezilya'da yapılan bir araştırma ise, SDBH' li hastalarda TMR belirti ve semptom oranlarının önceki çalışmalarda bildirilen oranlardan daha düşük olduğunu bildirilmiştir (sırasıyla %2,5 ve %3,8) (165). Bizim çalışmamızda Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların %16,7’ sinde semptom saptadık, %6,7’ sinde ağrı, 3,3’ sinde fizik muayene bulgusu saptadık, bu oranlar litarüterdeki birçok çalışma ile benzerdi.

TMR' nin etiyolojisi çok faktörlüdür, ancak sıklıkla inflamatuar olmayan bir kökene sahiptir (155). Bildiğimiz kadarıyla litarütürde KBH hastalarında TMR'nin teşhis edilebileceği biyolojik bir belirteç yoktur. TMR'nin bir olası nedeni düşük dereceli kronik inflamasyon ve HD' de proinflamatuar sitokinlerin azalmış klerensi olabilir. Bazı TMR alt tiplerinde çeşitli derecelerde inflamasyonun varlığı bildirilmiştir. HD tedavisi alan KBH hastalarında TMR araştıran bir çalışmada TMR hastalarının CRP düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur (p= 0.02) (15). TMR 'li hastalarda

inflamatuvar patolojilerin dışlanması için CRP düzeyleri önemlidir. Kostrzewa-Janicka ve ark. (166), TME' den gelen sinoviyal sıvıda sitokinler ve reseptörlerin saptanabileceğini bildirmiştir. Ancak küçük bir eklemde eklem sıvısı elde etmek zor olabilir. Eklem sıvısındaki sitokin, prostaglandin ve lökotrien seviyeleri eklem ağrısı ve eklem yüzeyinde erozyon ile ilişkilidir (166). Takahashi ve ark., sinovit patojeni için önemli olan TME' nin sinoviyal sıvısında proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin IL-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü [TNF]-alfa) düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir, bu durum kıkırdak ve kemik dejenerasyonuna neden olabilir (159,167).

HD tedavisi alan KBH hastalarında; bozulmuş kemik-mineral bozuklukları ile artan yetersiz beslenme ve sarkopeni, bu hastalarda TMR sıklığının artmasına neden olabilir. Sarkopeni, HD hastalarında yaygın olarak görülür ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olur (168). Kemik-mineral bozuklukları KBH' lı hastalarda çok yaygındır ve HD hastalarının çoğunda artralji, miyalji, yaygın vücut ağrısı ve spontan kemik kırılması gibi çeşitli yaygın kas-iskelet rahatsızlıkları görülmektedir. TME ağrısı, kronik vücut ağrısının bir nedeni olabilir.

KBH hastalarında sıklıkla karşılaşılan D vitamini eksikliği de TMR' ye neden olabilir. Shen ve ark. (169), 1.25-dihidroksivitamin D eksikliğinin, inflamatuar sitokin üretimini arttırarak osteoartritik bir TMR formuna neden olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada, TME radyolojik değişiklikleri olan yatan hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçülmüş ve 25 (OH) D Vitamini düzeyi ile korele bulunmuştur (170). Düşük D vitamini seviyeleri ile TME'nin yıkımı arasında ilişki olduğu düşünülmüştür (170). Yapılan başka bir çalışmada TMR grubunda PTH düzeyleri TMR olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (15).

Kronik böbrek hastalığı depresyon ve düşük yaşam kalitesine yol açabilir. Ayrıca, ilaç kullanımının artması ve tuz ve diyet kısıtlamaları gibi temel yaşam değişiklikleri, depresyon sıklığının artmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilir. Depresyon, kötü yaşam kalitesinde doğrudan nedensel bir rol oynar. TMR ile depresyon da yakından ilişkilidir. TMR hastalarında depresyon prevalansının yüksek (%21,4-%60,1) olduğu ve depresyonun TMR için önemli bir risk faktörü olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (171,172). Benzer şekilde, depresyonu olan hastalarda TMR prevalansı yüksektir. TMR tedavisi, depresif davranışı azaltabilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir (171–173). Hemodiyaliz tedavisi almayan evre 3, evre 4, evre 5

KBH' lı hastalarda TMR ile depresyon spesifik ilişki değerlendiren bir çalışmada, bu hasta grubunda depresyon ve TMR arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (14).

Bizim çalışmamızda böbrek nakli hastalarında TMR riski HD ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumun mekanizması konusunda net bir şey söylemek zor olabilir ancak olası ihtimaller üzerinde durulacaktır. Öncelikle böbrek nakli hastası da kronik böbrek hastasıdır ve KBH'da TMR gelişiminde etkili olan bu faktörler bu hastalarda da sorumlu olabilir.

Böbrek nakli sonrası metabolik kemik hastalığı, karmaşık bir patofizyolojiye ve heterojen bir histolojiye sahiptir. Önceden var olan renal osteodistrofi tamamen düzelmeyebilir, devam edebilir veya farklı bir osteodistrofiye dönüşebilir. Nakilden hemen sonra hızlı kemik kaybı, daha düşük bir oranda yıllarca devam edebilir. Bunlar, kemik kırılması ve omurga çökmesi riskini büyük ölçüde artırır. Her hasta, steroid kullanımı, hipogonadizm, kalıcı hiperparatiroidizm (HPT), zayıf allogreft fonksiyonu, metabolik asidoz, hipofosfatemi, D vitamini eksikliği, yaşlanma, hareketsizlik ve kronik hastalık gibi birden fazla kemik kaybı risk faktörüne sahip olabilir. Böbrek nakli alıcılarında metabolik kemik hastalıkları; önceden var olan üremik osteodistrofi, osteoporoz, kemik kırılması, osteonekroz ve kemik ağrısı sendromunu içerebilir. Kemik hastalığından kaynaklanan komplikasyonlar yalnızca önemli morbiditeye neden olmakla kalmaz, aynı zamanda bakım, hastaneye yatış ve mortaliteyi de artırır (174–176). Böbrek nakli alıcıları artık her zamankinden daha uzun yaşamakta ve bu nedenle kemik hastalığının uygun yönetimi, daha önemli bir hale gelmiştir. Yükselmiş PTH düzeyi genellikle böbrek naklinden sonra yavaşça düşer. Normal böbrek fonksiyonuna ve D vitamini metabolizmasına rağmen, hastaların yaklaşık %30' unda 1 yıldan sonra hala yüksek PTH düzeyleri olabilir (177). Kalıcı HPT, devam eden kemik kaybına yol açar (177,178). Hiperparatroidi bu hastalardaki artmış TMR patogenezinde sorumlu olabilir. Biz çalışmamızda PTH düzeyini ölçmediğimiz için bu konuda net bir yorumda bulunmamız doğru olmayacaktır. Böbrek naklinden sonraki ilk birkaç aydaki hızlı kemik kaybının başlıca nedeni steroid kullanımıdır. Bizim çalışmamızda böbrek nakilli hastaların %92,4' ü steroid tedavisi kullanmaktaydı. Glukokortikoidlerin iskelet üzerindeki baskın etkilerinin, osteoblast proliferasyonunu inhibe ederek ve osteoblastların apoptozunu artırarak kemik oluşumunu azalttığını ayrıca osteoklastogenezi artırarak kemik rezorpsiyonunu arttırdığını (179–181) düşünecek olursak steroid tedavisi altında TME' nin etkilenebileceği düşünülebilir.

Böbrek allogreft fonksiyonunu sürdürmek ve reddi önlemek için immünsupresif tedavi esastır. Bununla birlikte bu hastalar, böbrek allogreft fonksiyonunu sürdürmek için gerekli olan immünsupresif tedavi nedeniyle enfeksiyona daha duyarlıdır. Bu nedenle hem KBH hem de renal nakil tedavisi, bağışıklık fonksiyonunun baskılanması açısından dezavantajlar sunar. Temporomandibular eklem, vücuttaki en karmaşık eklemlerden biridir ve vücuttaki kaslara ve sinirlere yakından bağlıdır. TME disfonksiyonu, bitişik kaslara ve sinirlere baskı uygular. Vücut dengeyi telafi etmeye ve yeniden kurmaya çalışırken, destekleyici kaslar daha çok çalışmak ve daha katı hale gelmek zorundadır. TME bunun sonucunda genellikle zayıf duruş olarak kendini gösterir ancak sempatik sinir sistemini de tetikleyebilir. Sempatik sinir sistemi devreye girdiğinde, vücut, strese neden olan ve bağışıklık sisteminin baskılanmasına önemli bir katkıda bulunan bir savaş ya da kaç tepkisine girer. İşte bu zayıflamış bağışıklık sistemi durumuyla; kısmen korelasyon gösteren nedenler şunlardır: Kronik stres, sindirim bozuklukları, uyku bozuklukları, diğer kronik durumlar. Hem böbrek nakilli hastaların immünsupresif oluşu hem TMR immünsupresyonla ilişkili olması; bağışıklık sisteminin zayıflaması ile korelasyon gösteren etyolojik faktörleri araştırmamızı gerektirir.

Böbrek nakil hastalarında depresyon prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (182). Bunun nedenlerinden birinin immünsupresif ilaçların olduğu düşünülmektedir (183). Prednizon uygulaması, nakil popülasyonunda depresyon ile ilişkilidir (184). 272 adölasan ile yapılan bir çalışma temporomandibular eklem bozukluğu semptomları ile depresyon, anksiyete, oral parafonksiyonlar, özellikle bruksizm ve histeri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (185). Bir başka çalışma, 212 üniversite öğrencisi üzerinde yapılmıştır. Temporomandibular eklem için iki önemli risk faktörünün uyku kalitesi ve stres düzeyi olduğunu göstermiştir (186). Lübnanda 496 insanın katılımıyla yapılan başka bir çalışma ise, TMR' nin Lübnan popülasyonunda büyük ölçüde yetersiz teşhis edildiğini ve kaygı, stres, depresyon ve kötü ağız ve yaşam tarzı alışkanlıkları ile iyi bir korelasyon gösterdiğini göstermiştir (187). Bu veriler ışığında böbrek nakilli hastalarda artmış TMR sıklığının kronik stres, depresyon gibi sebeplerden dolayı olabileceği düşünülebilir.

Gastrointestinal sistem semptomları renal transplant hastalarında sık görülmektedir (188). Bu semptomlara artan stres, enfeksiyonlar ve/veya önceden var olan bir gastrointestinal patolojinin tekrarlaması neden olabilir. İlaveten, immünsupresif ilaçlar doğrudan veya bakteriyel ve/veya viral enfeksiyon gelişimini destekleyerek

gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Son zamanlarda Kleinman ve ark., Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSRS) ve Gastrointestinal Yaşam Kalitesi İndeksi'ni kullanarak böbrek nakli alıcılarında gastrointestinal semptomların varlığını ve ciddiyetini ve bunların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmıştır (189). Çalışmada daha yüksek puan alan hastalarda daha kötü sağlık yaşam kalitesi bildirilmiştir (189). Benzer şekilde, Ekberg ve arkadaşları, aynı indeksi kullanarak, İskandinavya böbrek nakli alıcılarında yüksek bir gastrointestinal semptom prevalansı ve bunun bozulmuş yaşam kalitesi ile olan ilişkisini bildirmişlerdir (190). Gastroözefagal Reflü hastalığını; kronik böbrek hasarı hastalarında ve böbrek nakilli hastalarda ilişkisini araştıran bir çalışmada, üst gastrointestinal semptomları olan 40 son dönem böbrek hastalığı (SDBH) hastası, böbrek nakli geçirmiş ve benzer semptomları olan 36 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 44 kontrol içermekteydi (191). GÖRH prevalansını ilk iki grupta benzer olarak bulmuşlardır (%77,5' e karşı %75.0, P = 0.412), kontrol grubunda ise anlamlı olarak daha düşük olarak saptamışlardır (%38.6, P <0.01) (191). Genel popülasyonda İBS (irritabl barsak sendromu) prevalansı %9-20'dir(192,193). Böbrek nakilli 198 hastada İBS araştıran bir çalışmada; bu hastaların 55’ inde (%27) İBS saptanmıştır (194). TMR ile gastrointestinal sitem bulguları arasında ilişki bulunmaktadır. TMR'leri olan 126 katılımcı ile İrlanda'daki iki ulusal uzmanlık merkezinde kesitsel bir çalışma yapılmıştır ve bu çalışmaya göre bu katılımcılarda çiğneme sorunları (%95), yutma güçlükleri (%53) ve kilo kaybı (%50) yaygın olarak bulunmuştur (213) ve katılımcılar, günlük ve sosyal aktivitelerde katılımı ve refahı etkileyen orta derecede şiddetli yeme ve yutma sorunları bildirmişlerdir (195). Li ve meslektaşları yaptıkları bir çalışmada, GÖRH, belirli bir dereceye kadar somatizasyon, anksiyete ve yetersiz uykunun TMR ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (196). GÖRH tanısı konan 60 yetişkin hastadan (34 kadın ve 26 erkek) oluşan bir çalışma grubu, yaş ve cinsiyete göre GÖRH belirti veya semptomu olmayan 60 hastadan oluşan bir kontrol grubuyla eşleştirilen bir çalışmada TMR tanısı, Temporomandibular Bozukluklar için Araştırma Tanı Kriterleri kullanılarak konulmuş olup çalışma grubundaki 60 hastanın 22'sinde (%36,6), kontrol grubundaki 11'inde (%18,3) TMR saptanmışdır (P = .025) GÖRH' lü hastalarda artan TMR prevalansı anlamlı olarak artmış olarak bulmuşlardır (197). Yine literatürde TMR, özellikle İBS başta olmak üzere gastrointestinal bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (198). Bir araştırmada TMR ile İBS arasında %64 oranında ilişkili olduğu saptanmıştır (199). Bu

veriler ışığında böbrek nakilli hastalarda TMR ilişkisinin gastrointestinal sebeplerden dolayı olabileceği düşünülebilir.

Obstrüktif uyku apnesi veya huzursuz bacak sendromu gibi, bazı uyku sorunları böbrek nakilli hastalarda yaygın olabilir (200,201). Böbrek nakilli, HD tedavisi alan hastalar ve sağlıklı bireyler ile karşılaştıran bir çalışmada böbrek nakilli hastalarda genel popülasyona göre ve KBH' lı hastalara göre anlamlı bir şekilde uyku bozukluğu saptanmıştır ve bu çalışmada böbrek nakilli hastaların yaşam kalitesi hemodiyaliz tedavisi hastalarından daha iyi olmasına rağmen bu daha iyi bir uyku kalitesini garanti etmediği sonuca varılmıştır (202). Böbrek nakilli hastalarda anksiyete ve depresyonun yüksek prevalans göstermesinin bunda bir etken olabileceği öne sürülmüştür (202). Uyku bozuklukları, TMR gelişimi için bir risk belirleyicisi olarak ilişkilendirilmiştir. Uyku kalitesi ile temporomandibular ağrı arasında "ağrı uykuyu bozar, kötü uyku ağrıyı şiddetlendirir" şeklinde orantılı ve çift yönlü bir ilişki varlığının kanısına varılmıştır (203–206). TMR' si olan hastaların %90' a kadarı kötü uyku kalitesi bildirmiştir (207,208). Yine başka bir çalışma TMR ile uyku apnesi sendromuyla ilişkili olabileceğini göstermiştir (160). Bu çalışmaları da göz önünde bulundurarak bizim çalışmamızdaki böbrek nakilli hastalarda TMR sıkılığının anlamlı olarak çıkması bu sebeplerden dolayı olabilir.

Böbrek nakilli hastalar immünsupresif tedavi altında olmaları sebebiyle enfeksiyona daha duyarlıdır. Periodontal hastalık, oral ve periodontal dokuların kronik bir enfeksiyonu ve enflamasyonu olarak tanımlanır. Periodontal hastalık karışık bir enfeksiyon olmasına rağmen, gram-negatif basiller önemli bir rol oynamaktadır. Porphyromonas gingivalis, periodontal hastalıkta rol oynar ve P.gingivalis' e karşı yüksek seviyelerde immünglobulin G (IgG) antikorlarının, KBH'nin başlangıcı ve ilerlemesi ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (209). Siklosporin, yan etki olarak diş eti büyümesi yapar, bu durum ağız sağlığının ara sıra kötüleşmesine yol açabilir. Siklosporin kaynaklı dişeti büyümesinin farklı nakil merkezlerinde %7-80 arasında değiştiği bildirilmiştir (210). Solid organ transplantasyonunu takiben hastalarda immünsupresif ajanlar ve periodontal patojenik bakteriler arasındaki ilişkileri değerlendiren bir çalışma; üç farklı organ naklini (böbrek, karaciğer ve akciğer) içermekteydi ve bu çalışmada immünsupresif ajanlara bağlı olarak periodontal patojenik bakteri seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (211). Bu bilgiler ışığında TMR' nin

etyolojik nedenlerinden biri olan kötü ağız sağlığının böbrek nakilli hastalarında TMR' ye neden olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamız literatürde bu konuda yapılan ilk çalışma olmasına rağmen bazı kısıtlılıklar içermektedir. Özellikle HD grubunda ve sağlıklı birey örneklem sayısının düşük olması ve çalışmanın tek merkezli olması diğer bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Hastalardan alınan semptom yanıtları, bilgi veya eğitim eksikliği nedeniyle güvenilir olmayabilir ve bu, bu çalışmanın bir dezavantajı olarak kabul edilebilir. TMR'yi etkileyen faktörlerden biri de depresyon ve anksiyete olup bu hastalarda değerlendirmek için bir anket uygulanabilirdi. İleride yapılacak benzer çalışmalarda böbrek nakilli hastaların depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, sindirim bozuklukları, diğer kronik durumlar açısından da değerlendirilmesi uygun olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız böbrek nakilli hastalarda; TMR' yi HD tedavisi alan KBH hastaları ve sağlıklı birey arasında karşılaştıran ilk çalışmadır ve TMR sıklığının HD hastaları ve sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Böbrek nakilli hastalarda; yaşam kalitesini etkileyebilecek TMR olasılığının farkında olunmalıdır ve bu nedenle bu hastalar, düzenli aralıklarla kapsamlı kulak burun boğaz ve diş muayenesinden geçmelidir.

6. KAYNAKÇA

1. Fehrenbach MJ, Herring SW. Anatomy of the head and neck. Saunders Elsevier Kanada. Third Edition. 130-141, 2007.
2. Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi D, Odabaş B, Gündüz Arslan S. Temporomandibular eklem anatomisi ve rahatsızlıkları. dergipark.org.tr [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 20];1:77. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/dicletip/issue/4691/63960
3. Bermejo-Fenoll A, Panchón-Ruíz A, González-González JM, González-Sequeros O. The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice A Study of the Movements of the Human Temporomandibular Joint Complex in the Cadaver. 2016 [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ycra20
4. Glaros AG, Glass EG. Temporomandibular disorders. Psychophysiological disorders: Research and clinical applications [Internet]. [cited 2022 Jul 20];299–356. Available from: /record/1994-97036-009
5. Miettinen O, Lahti S, Sipilä K, Kirsi Sipilä &. Acta Odontologica Scandinavica Psychosocial aspects of temporomandibular disorders and oral health-related quality-of-life Psychosocial aspects of temporomandibular disorders and oral health-related quality-of-life. Acta Odontol Scand [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 20];70:331–6. Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iode20
6. Lövgren A, Parvaneh H, Lobbezoo F, Häggman-Henrikson B, Wänman A, Visscher CM, et al. Diagnostic accuracy of three screening questions (3Q/TMD) in relation to the DC/TMD in a specialized orofacial pain clinic. Taylor & Francis [Internet]. 2018 Aug 18 [cited 2022 Jul 26];76(6):380–6. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016357.2018.1439528
7. Al-Jundi M, John M, Setz J, … ASJ of orofacial, 2008 undefined. Meta-analysis of treatment need for temporomandibular disorders in adult nonpatients. quintpub.com [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 26]; Available from: http://www.quintpub.com/userhome/jop/jop_22_2_AlJundi_2.pdf

8. Jacobs T, orthodontist PSTA, 2002 undefined. National Institute of Dental and Craniofacial Research efficacy trials of bionator Class II treatment: a review. meridian.allenpress.com [Internet]. [cited 2022 Jul 26]; Available from: https://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-abstract/72/6/571/57638

9. LeResche L, Disord MVKJ craniomandib, 1992 undefined. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. ubwp.buffalo.edu [Internet]. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://ubwp.buffalo.edu/rdc-tmdinternational/wp-content/uploads/sites/58/2017/01/RDC-TMD-Patient-history-questionnaire-formatted-8-04-07.pdf

10. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. J Oral Facial Pain Headache [Internet]. 2014 Jan [cited 2023 Apr 19];28(1):6. Available from: /pmc/articles/PMC4478082/

11. Schiffman E, Ohrbach R, … ETJ of oral &, 2014 undefined. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the International RDC/TMD. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 20]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478082/

12. Liu F, Clinics ASD, 2013 undefined. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. dental.theclinics.com [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 20];57:465–79. Available from: https://www.dental.theclinics.com/article/S0011-8532(13)00031-1/abstract

13. Bilgin E. Ankilozan Spondilit Hastalarında Temporomandibuler Düzensizliklerin Sıklığının Belirlenmesi ve Kranioservikal Postür ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisinin. 2019 [cited 2022 Jul 20]; Available from: http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/21683

14. Adresi Y, Yilmaz GS, Fatih YILMAZ SH, Sozel H, Tıp AD. The Relationship Of Myogenic Temporomandibular Disorders With Depression And Health-Related Quality Of Life In Non-Dialysis Chronic Kidney Disease. dergipark.org.tr

[Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 20];7(3):407–14. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/akd/issue/64117/980743

15. Yılmaz F, Yılmaz G, Sözel H, Bora F, Berhan Yılmaz A, Berhan A, et al. The prevalence of temporomandibular disorders in chronic hemodialysis patients: A cross-sectional study. Taylor & Francis [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 20];40(3):249–57. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08869634.2020.1727170?casa_token=22yFhd2sFr8AAAAA:AD0xVLvVH_snQipotr5QK6JWlkb9bRAu9K_fusSVjkrf9PJXa06iEVnaEyNzPaq63COkoT-JXios0g

16. Inker L, Astor B, Fox C, Isakova T, … JLAJ of, 2014 undefined. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638614004910

17. http://www.kidney-international.org KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney International Supplements vol 3, Issue 1, January (1) 2013.

18. T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2014-2017).

19. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016 Jul 1;11(7).

20. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, … KAND, 2011 undefined. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 21]; Available from: https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/26/6/1862/1933959

21. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry. http//www. nefroloji.org.tr/registry.

22. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2016. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2017.

23. U. S. Renal Data System, USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2016.

24. Bailie G, Uhlig K, Journal ALPT, 2005 undefined. Clinical practice guidelines in nephrology: evaluation, classification, and stratification of chronic kidney disease. Wiley Online Library [Internet]. 2005 Apr [cited 2022 Jul 21];25(4):491–502. Available from: https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.25.4.491.61034?casa_token=G-aRJhnioXEAAAAA:T9Jy_yFBatBeErxp124mpxa5-UiQeGc8nTVQaMt2Xhiw6WD5uRdmsJIKDaqxqn8w5Op2PT1irlGAS4o

25. Journal MTKM, 2010 undefined. Kronik böbrek yetmezliği. dergipark.org.tr [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 22];2(2):27–32. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/ktd/issue/10309/126478

26. Medicine MKTJ of L and C, 1958 undefined. The anemia associated with renal disease. translationalres.com [Internet]. [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://www.translationalres.com/article/0022-2143(58)90100-8/fulltext

27. Loge J, Lange R, Medicine CMTAJ of, 1958 undefined. Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934358903577/pdf?md5=c0b95e2b475bc2b4d12ccccfe533a707&pid=1-s2.0-0002934358903577-main.pdf

28. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. 1979 [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://ashpublications.org/blood/article-abstract/54/4/877/161371

29. Eschbach J, Downing M, … JE… molecular structure to, 1990 undefined. USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin (Amgen). karger.com [Internet]. [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://www.karger.com/Article/Abstract/417892

30. Anemia Work Group for National Kidney Foundation – Dialysis Outcomes Quality Initiative (NFK-DOQI). Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1997; 30 (suppl 3): S192-240.

31. dialysis JC, the transplantation: official publication of, 1999 undefined. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. academic.oup.com [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 25];61–5. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/14/suppl_2/61/1846990

32. Locatelli F, Conte F, Nephrology DM, dialysis undefined, transplantation undefined, 1998 undefined. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity--the experience of the Lombardy Dialysis. academia.edu [Internet]. [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://www.academia.edu/download/34738614/1642.pdf

33. Ma J, Ebben J, Xia H, Society ACJ of the A, 1999 undefined. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. Am Soc Nephrol [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://jasn.asnjournals.org/content/10/3/610.short

34. Johansen K, Finkelstein F, … DRND, 2012 undefined. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/27/6/2418/1944158

35. Benz R, Pressman M, … EHAJ of, 1999 undefined. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638699700156

36. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0272638695901221

37. Roger SD, Jassal S v., Woodward MC, Soroka S, McMahon LP. A randomised single-blind study to improve health-related quality of life by treating anaemia of chronic kidney disease with Aranesp® (darbepoetin alfa) in older people: STIMULATE. Int Urol Nephrol. 2014 Feb;46(2):469–75.

38. Lewis E, Pfeffer M, Feng A, … HUCJ of the, 2011 undefined. Darbepoetin alfa impact on health status in diabetes patients with kidney disease: a randomized trial. Am Soc Nephrol [Internet]. [cited 2022 Jul 25]; Available from: https://cjasn.asnjournals.org/content/6/4/845.short

39. Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study. Wiley Online Library [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Jul 25];15(5):16. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1744-9987.2011.00931.x?casa_token=eFA2qYV_7p4AAAAA:AyPxe5K2U-1l9XZfwl9vFygizZvJaLa_ZgNEzcT5hwg6OapyfEF0D1hPO_NfEcOUARCsctoOkyIOF_Y

40. Locatelli F, Bárány P, Covic A, de Francisco A, Vecchio L del, Goldsmith D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. academic.oup.com [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 25];28:1346–59. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/28/6/1346/1839326

41. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The Effects of Normal as Compared with Low Hematocrit Values in Patients with Cardiac Disease Who Are Receiving Hemodialysis and Epoetin. New England Journal of Medicine. 1998 Aug 27;339(9):584–90.

42. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2006 Nov 16;355(20):2085–98.

43. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2009 Nov 19;361(21):2019–32.

44. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. New England Journal of Medicine. 2006 Nov 16;355(20):2071–84.

45. Foley R, Parfrey P, Harnett J, Kent G, international CMK, 1995 undefined. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815587784

46. Lerma E, Nissenson A. Current essentials: nephrology and hypertension. 2012 [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://repository.vnu.edu.vn/handle/VNU_123/77666

47. Organogenesis GF, 2011 undefined. Renal replacement therapy review: past, present and future. Taylor & Francis [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Jul 22];7(1):2–12. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/org.7.1.13997

48. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. New England Journal of Medicine [Internet]. 2010 Nov 4 [cited 2022 Jul 22];363(19):1833–45. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0902710

49. Drugs RM, 2009 undefined. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation. Springer [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.2165/11319260-000000000-00000&casa_token=QGjgyeUqKoYAAAAA:l6T8jLeZ_1oMne3DT_QQZilUXpdz-bJYZ-CiiZwuTy0uTqlVbXpXyD1ebCV8wy3T7uaTDR0Q_FjV_jaPPw

50. OPTN/SRTR 2014 annual data report: kidney. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541687/

51. Fulton B, Drugs AM, 1996 undefined. Mycophenolate mofetil. Springer [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199651020-00007

52. Ann BGR d'Igiene SP, 1896 undefined. Richerche batteriologiche e chemiche sulle alterazoni del mais. ci.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://ci.nii.ac.jp/naid/20001026568/

53. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15446445

54. Epinette W, Parker C, Dermatology EJ… A of, 1987 undefined. Mycophenolic acid for psoriasis: a review of pharmacology, long-term efficacy, and safety. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962287702850

55. Allison A, Watts R, Hovi T, Lancet AWT, 1975 undefined. OBSERVATIONS ON PATENTS WITH LESCH-NYHAN SYNDROME, AND ON THE ROLE OF DE-NOVO PURINE SYNTHESIS IN LYMPHOCYTE TRANSFORMATION. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673675926616

56. chemistry LHC medicinal, 1999 undefined. IMP dehydrogenase: mechanism of action and inhibition. books.google.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=Q8UD71J4SGcC&oi=fnd&pg=PA545&dq=HedstromL.+IMP+dehydrogenase:+mechanism+of+actionand+inhibition.+Curr+Med+Chem+1999:+6:+545.&ots=_WECUHtQJV&sig=bmF7llUi6_HKkBP0NCBLr6hbpb0

57. Allison A, transplantation EEC, 1996 undefined. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://europepmc.org/article/med/8680053

58. Allison A, Almquist S, … CMT, 1991 undefined. In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid an an ester pro-drug RS-61443. pascal-francis.inist.fr [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=5374859

59. BuddeK,GlanderP,HahnU et al. Pharmacokineticand ... - Google Akademik [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=BuddeK%2CGlanderP%2CHahnU+et+al.+Pharmacokineticand++pharmacodynamic++comparison++of++mycophenolatemofetil++and++enteric-coated++mycophenolate++sodium++inmaintenance+transplant+patients.+Am+J+Transplant+2002%3A+2%3A399+%28abstract%29&btnG=

60. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. Wiley Online Library [Internet]. 2003 Feb [cited 2022 Jul 23];4(2):237–43. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1600-6143.2003.00321.x

61. O'grady J, Burroughs A, Hardy P, Lancet DET, 2002 undefined. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673602111962?casa_token=sVcUjhIF1SoAAAAA:vMuV9yV4Xbg5_jhsv0xMjQefljeC11Hn8KR8fPkMR2MyHFn4f9lzbxphaVV8C8D0CP2-O1eHoA

62. Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Lancet MBT, 2004 undefined. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604170608?casa_token=nFL0RzKOk60AAAAA:KY7t9jYHGhZe5_r1d8QoIo73wtRsO5dfybUNxn7gFal6X9d0SfAfPSsV0GaEOLHe77CuTLp6bQ

63. Liu J, Farmer JD, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber' SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. Elsevier [Internet]. 1991 [cited 2022 Jul 24];66:907–615. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009286749190124H

64. Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, Burakoff SJ. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1992 [cited 2022 Jul 24];89(9):3686–90. Available from: https://www.pnas.org

65. Rusnak F, Mertz P. Calcineurin: Form and function. Physiol Rev. 2000;80(4):1483–521.

66. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. Clin Pharmacokinet. 2004;43(10):623–53.

67. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Burckart GJ. Clinical Pharmacokinetics of Cyclosporin. Clin Pharmacokinet. 1986;11(2):107–32.

68. Proc MYT, 1995 undefined. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of FK506 in pediatric patients receiving living-related donor liver transplantations. ci.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://ci.nii.ac.jp/naid/10011691865/

69. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. Clin Pharmacokinet. 1995;29(6):404–30.

70. Han K, Pillai VC, Venkataramanan R. Population pharmacokinetics of cyclosporine in transplant recipients. AAPS Journal. 2013;15(4):901–12.

71. Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. Annu Rev Immunol. 1996;14:483–510.

72. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, … LF, 2003 undefined. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from posttransplant lymphoproliferative disorder at allograft. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2003/05270/immunosuppressive_tor_kinase_inhibitor_everolimus.20.aspx?casa_token=R6UdRpeq1OEAAAAA:Fd1yn1k4e1fgViwfGKh7H58Q_T-CzyVgCm9JHcUWW3EcC24xD7e7dVgVzpfT06QL_NSwzowbN9Usjg6Th6GRhuT3vKiY

73. Pascual J, Quereda C, Zamora J, … DH, 2004 undefined. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2004/11270/Steroid_Withdrawal_in_Renal_Transplant_Patients_on.20.aspx?casa_token=HcfqsY7FTQIAAAAA:fwA9Hf30NYA7jUqY7zjPcqGLhnISdvG3P7xVSd_a5dbDAmbL-2fH15RTUu3QDOu6h_ZBEUXRo7kgUkFyHKQyNHP9bkvf

74. Care WBAAC, 1999 undefined. Overview of transplantation immunology and the pharmacotherapy of adult solid organ transplant recipients: focus on immunosuppression. AACN [Internet]. [cited 2022 Jul 24]; Available from: https://aacnjournals.org/aacnacconline/article-abstract/10/2/253/13801

75. Marcen R, Gallego N, Orofino L, Gamez C, Nephron ME, 1995 undefined. Impairment of tubular secretion of urate in renal transplant patients on cyclosporine. karger.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.karger.com/Article/Abstract/188609

76. Chapman J, Marcen R, Arias M, … AR, 1987 undefined. Hypertension after renal transplantation. A comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://europepmc.org/article/med/3296353

77. Ansell D, Udayaraj U, … RSAJ of, 2007 undefined. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care?: data from the UK renal registry. Wiley Online Library [Internet]. 2007 May [cited 2022 Jul 23];7(5):1167–76. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2007.01745.x

78. Marcén R, Castillo D del, … LC, 2009 undefined. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2009/05150/Decreased_renal_function_is_a_strong_risk_factor.13.aspx?casa_token=Nw_6m6FgnmMAAAAA:Nxki7rZeO_IHUDyqQhi3OHQFTP4_0ADewCLmzTvDoS99bGr0Nyc2sv05H8ogO9wkSbX11Tx974wQNDUCvpikDQlP3K-Zg

79. Pirsch J, Miller J, Deierhoi M, Transplantation FV, 1997 undefined. A comparison of tacrolimus (fk506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation1. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from:https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1997/04150/A_COMPARISON_OF_TACROLIMUS__FK506__AND.13.aspx?casa_token=wWE9iWA1SrYAAAAA:oVbkJRoQ1kokfdTb2rDbFcaxLRy_Zx613_M5jVjnGhHCobx2O-bLZE_o-DMfUdCM1qFSUeqKn64Inn09QsEqTm5Af90SgQ

80. Vincenti F, Jensik S, Filo R, Miller J, Transplantation JP, 2002 undefined. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years1. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2002/03150/A_Comparison_of_Tacrolimus__Fk506__and.21.aspx?casa_token=7KLn7-rYNH0AAAAA:mSi4dOHn8OXTYy5u98xrPIdHwcdPaHGGhy2mwDz0P2EICzTWrtSIKNK2HCXBVJXYwHdPJS3ux7_WaBG_kzjli2zyjrFrmg

81. Mayer A, Dmitrewski J, Squifflet J, … TB, 1997 undefined. Multicenter randomized trial comparing Tacrolimus (FK506) and Cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection1: a report of the European. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1997/08150/MULTICENTER_RANDOMIZED_TRIAL_COMPARING_TACROLIMUS.12.aspx?casa_token=IRG31JJ7j8YAAAAA:6agm9Za9p8VlqmBINFQ6VXsEpY1WvERonevr2_D7-z7Laf_n5N22V9ooFU_VkjMznAUB-C-aZFroRdMjN4EO-jiUQKSXBA

82. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, … PH, 2000 undefined. RANDOMIZED TRIAL OF TACROLIMUS (PROGRAF) IN COMBINATION WITH AZATHIOPRINE OR MYCHOPHENOLATE MOFETIL VERSUS. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2000/03150/A_Prospective,_Randomized_Trial_of.28.aspx?casa_token=-h9HNUeyzxUAAAAA:kiFxduTTTknStQRRzY1Y4jrN8dchbzrLYBLiAcgJFU_RL-QHzdSd7u7WyETcK4I7Y3qAFYTOunfr--ODwqS9doOa35ZvZg

83. Krämer BK, Zülke C, Kammerl MC, Schmidt C, Hengstenberg C, Fischereder M, et al. Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. American Journal of Transplantation. 2003 Aug;3(8):982–7.

84. Opelz G, Transplantation BD, 2009 undefined. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2009/03270/MYCOPHENOLATE_MOFETIL_IN_RENAL_ALLOGRAFT.00002.aspx?casa_token=picGVOWyPREAAAAA:y6mwubR5ppw5d_u14Icf1_ngWH8mmpYuFpDsYFZyipCI5Do7LhILUdh1WIQ46fMxh1PySQBwO1b4eV-QkLgr4dOgO2M_Iw

85. Webster A, Lee V, Chapman J, Transplantation JC, 2006 undefined. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2006/05150/Maintenance_Immunosuppression_with.3.aspx?casa_token=WGocsoUCh4QAAAAA:8ktE2cm1RriyZK4mSdQTL0nS3lhwrAWuN-pBLBbkltf-A6T_rrFVFxxQ03k4-nEbB0MN8TSfFKUVIWK0g9X4PTHbRNQlKw

86. Vítko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Kuypers D, Winkler M, et al. Three-Year Efficacy and Safety Results from a Study of Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in de novo Renal Transplant Patients. Wiley Online Library [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 23];5(10):2521–30. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2005.01063.x

87. Tedesco-Silva Jr H, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. Wiley Online Library [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2022 Jul 23];20(1):27–36. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1432-2277.2006.00414.x

88. Lorber M, Mulgaonkar S, … KB, 2005 undefined. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2005/07270/SDZ_RAD,_A_NEW_RAPAMYCIN_DERIVATIVE_.00013.aspx?casa_token=-xcc_dV9aaQAAAAA:P0nNIVYb6w97fjzB4cmifPq2QNdk7lshiyB1JcfXBKKl4VJFHDaekvGftAyYtslzw4Nqv7ogqztFpZo7KyOTLzCF_yPvGw

89. Vitko S, Wlodarczyk Z, Kylï Onen C L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L, et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. Wiley Online Library [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Jul 23];6(3):531–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2005.01193.x

90. Aakhus S, Dahl K, - TW, dialysis undefined, official transplantation:, 1999 undefined. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. academic.oup.com [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 23];14:648–54. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/14/3/648/1849995

91. Kasiske B, Chakkera H, Society JRJ of the A, 2000 undefined. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. Am Soc Nephrol [Internet]. 2000 [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://jasn.asnjournals.org/content/11/9/1735.short

92. Marcén R, Morales JM, Arias M, Fernández-Juárez G, Fernández-Fresnedo G, Andrés A, et al. Ischemic heart disease after renal transplantation in patients on cyclosporine in Spain. Am Soc Nephrol [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 23];17:286–90. Available from: https://jasn.asnjournals.org/content/17/12_suppl_3/S286.short

93. Kasiske B, Cosio F, Beto J, … KBAJ of, 2004 undefined. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work. Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6135.2004.0355.x

94. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. Wiley Online Library [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Jul 23];8(7):1384–92. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2008.02272.x

95. Weir M, diseases JFA journal of kidney, 1999 undefined. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638699701010

96. Lancet EMTGT, 1983 undefined. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673683909789

97. Najarian JS, Fryd DS, Strand M, Canafax DM, Ascher NL, Payne WD, et al. A single institution, randomized, prospective trial of cyclosporin versus azathioprine-antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1250633/

98. Ponticelli C, Civati G, Tarantino A, Quarto di Palo F, Corbetta G, Minetti L, et al. Randomized study with cyclosporine in kidney transplantation: 10-year follow-up. Am Soc Nephrol [Internet]. 1996 [cited 2022 Jul 23];7. Available from: https://jasn.asnjournals.org/content/7/5/792.short

99. Ponticelli C, Minetti L, Palo F di, Vegeto A, … LB, 1988 undefined. The Milan clinical trial with cyclosporine in cadaveric renal transplantation. A three-year follow-up. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://europepmc.org/article/med/3285535

100. Heit J, Apelqvist Å, Gu X, Winslow M, Nature JN, 2006 undefined. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic β-cell growth and function. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.nature.com/articles/nature05097

101. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, … PH, 2001 undefined. Randomızed Trıal Of Tacrolımus Plus Mycophenolate Mofetıl Or Azathıoprıne Versus Cyclosporıne Oral Solutıon (Modıfied). journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2001/07270/A_Blinded,_Randomized_Clinical_Trial_of.00014.aspx?casa_token=YPEfmV3TaE8AAAAA:gAv-Qn3JslrVBUqTRWncCvHxiXnLqiuRuWbiAwIyJsY3jm-Kk17DQiKzm_tJF6MKv3dJsRGenaObkuA9saGbOcFtCrzLaw

102. Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. Wiley Online Library [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 Jul 23];4(11):1876–82. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2004.00591.x

103. Marcen R, Morales J, … DDCT, 2006 undefined. Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A prospective multicenter study at 2 years. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134506012619?casa_token=4OzymE4X6oMAAAAA:cno0hiDZbRCTJHiCp1Ejo_E7VWPIE_N-6eNuIusJSMlsPgSlNEef05hU_LBIC16UqrW1l8mflG4

104. Burroughs T, Swindle J, Takemoto S, … KL, 2007 undefined. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2007/04270/A_Comparison_of_Tacrolimus__Fk506__and.00008.aspx?casa_token=a8OIJYsDzwIAAAAA:p1gHgAbAucItU93czhJMuwMXgYxBwCDH2jTTeI0_DpEZq5DLKV5HTSiV8qnlEVK0ygQI6eC5AQV1uu44AAEmRoeZ5skbgA

105. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. American Journal of Transplantation. 2003 Feb;3(2):178–85.

106. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P, Keown PA. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Wiley Online Library [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Jul 23];4(4):583–95. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1600-6143.2003.00372.x

107. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al.; DIRECT... - Google Akademik [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Vincenti+F%2C+Friman+S%2C+Scheuermann+E%2C+et+al.%3B+DIRECT+%28Diabetes+Incidence+after+Renal+Transplantation%3A+Neoral+C+Monitoring+Versus+Tacrolimus%29+Investigators.+Results+of+an+international%2C+randomized+trial+comparing+glucose+metabolism+disorders+and+outcome+with+cyclosporine+versus+tacrolimus+%5Bpublished+errata+appeared+in+Am+J+Transplant+2008%3B+8+%281%29%3A+1+and+2008%3B+8+%284%29%3A+908%5D.+Am+J+Transplant+2007%3B+7%3A+1506%E2%80%9314&btnG=

108. Johnston O, Rose C, … AWJ of the A, 2008 undefined. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. Am Soc Nephrol [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 23];19:1411–8. Available from: https://jasn.asnjournals.org/content/19/7/1411.short

109. Transplantation FC, 2001 undefined. Steroid side effects and their impact on transplantation outcome. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://europepmc.org/article/med/11833145

110. Opelz G, Döhler B, … GLAJ of, 2005 undefined. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. Wiley Online Library [Internet]. 2005 Apr [cited 2022 Jul 23];5(4 I):720–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2004.00765.x

111. Arnol M, Mattos A de, Chung J, … JP, 2008 undefined. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2008/12270/Double_Blind_Comparison_of_Two_Corticosteroid.00039.aspx?casa_token=H1_Qz_wq_usAAAAA:fgJU3OEPXlGtk7Wf4T_aHOYaGiMv5FKggaHxBUs2YyTcZtsjLwdMrBNpBGhAxIAPdbgjV0BegmkBuiO_rqZEAmxK3LiFA

112. Rike A, Mogilishetty G, … RAC, 2008 undefined. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. Wiley Online Library [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Jul 23];22(2):229–35. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0012.2007.00779.x?casa_token=FOo7EIB5bpQAAAAA:lZ6ELLqU62PrclbgwMWGRc42qMvpcvtRFQmMx3faF8gqRmAr6KxUJ2tlimZf_dnPmOQJu4XIsWPoMpLB

113. Luan FL, Steffick DE, Gadegbeku C, Norman SP, Wolfe R, Ojo AO. Graft and Patient Survival in Kidney Transplant Recipients Selected for de novo Steroid-Free Maintenance Immunosuppression. Wiley Online Library [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jul 23];9(1):160–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2008.02442.x

114. Augustine J, Society DHCJ of the A, 2006 undefined. Steroid sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions. Am Soc Nephrol [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 23];1:1080–9. Available from: https://cjasn.asnjournals.org/content/1/5/1080.short

115. Wong W, Tolkoff-Rubin N, … FDC, 2004 undefined. Analysis of the cardiovascular risk profile in stable kidney transplant recipients after 50% cyclosporine reduction. Wiley Online Library [Internet]. 2004 Aug [cited 2022 Jul 23];18(4):341–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0012.2004.00171.x?casa_token=d_xavPEEkXgAAAAA:M9qHAsnSvGJ1IN2G5ph3VQs6rd3tM8CHfacFquEy9voXKOho2ZEgpbeD9pu2XJ5LEm9G8XjjntHz1JT-

116. Transplant JMAJ, 2002 undefined. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. ci.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://ci.nii.ac.jp/naid/20001367007/

117. Oberbauer R, Segoloni G, Campistol JM, et al. for... - Google Akademik [Internet]. [cited 2022 Jul 23]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Oberbauer+R%2C+Segoloni+G%2C+Campistol+JM%2C+et+al.+for+the+Rapamune+Maintenance+Regimen+Study+Group.+Early+cyclosporine+withdrawal+from+a+sirolimus-based+regimen+results+in+better+renal+allograft+survival+and+renal+function+at+48+months+after+transplantation.+Transplant+Int+2005%3B+18%3A+22%E2%80%938&btnG=

118. Artz MA, Boots JMM, Ligtenberg G, Roodnat JI, Christiaans MHL, Vos PF, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. American Journal of Transplantation. 2004 Jun;4(6):937–45.

119. Cantarovich D, Renou M, … AM, 2005 undefined. Switching from cyclosporine to tacrolimus in patients with chronic transplant dysfunction or cyclosporine-induced adverse events. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/FullText/2005/01150/Switching_from_Cyclosporine_to_Tacrolimus_in.12.aspx?casa_token=VPVb423LNrYAAAAA:_VrCi2QPmMgkhvkwD0LkZnwADCn9UvEGhKRJ713y35fpbiA2VMW7HtXSvoMEulydKsJrrszbl8aU2tKsl0vfXjSQEKviPA

120. Marcén R, Chahin J, Alarcón A, proceedings JBT, 2006 undefined. Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus in stable kidney transplant patients with hypercholesterolemia is related to an improvement in. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134506009675?casa_token=JFgjriN3joMAAAAA:krV1INg9_BsseJ1IoJfDCmtVnc9FIe6D-3aaQPnoVXZxP8SQDkJr4_WXmlu4JoN_WKZpeGveKng

121. Int RMT, 2005 undefined. The European Switch to Tacrolimus Study Group. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients. ci.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://ci.nii.ac.jp/naid/10020296762/

122. Luan FL, Zhang H, Schaubel DE, Miles CD, Cibrik D, Norman S, et al. Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. Wiley Online Library [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Jul 23];8(9):1871–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2008.02328.x

123. Baid-Agrawal S, Delmonico F, … NTR, 2004 undefined. Cardiovascular risk profile after conversion from cyclosporine A to tacrolimus in stable renal transplant recipients. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2004/04270/A_Comparison_of_Tacrolimus__Fk506__and.00013.aspx?casa_token=uKy2eiixEdQAAAAA:Tg_n3388lbqcQcOADPf1yoSZmf1051NTwL7A4rWKsl6M5A_IM9RpbTlhHwf9sQiw11BEG-QRVm6JkSTN8NxSkwGq35qpXg

124. Kiberd B, of RPCJ of the AS, 2008 undefined. Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited. Am Soc Nephrol [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 23];3:822–8. Available from: https://cjasn.asnjournals.org/content/3/3/822.short

125. Shihab F, Waid T, Conti D, … HY, 2008 undefined. Conversion from cyclosporine to tacrolimus in patients at risk for chronic renal allograft failure: 60-month results of the CRAF Study. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2008/05150/A_Comparison_of_Tacrolimus__Fk506__and.8.aspx?casa_token=4L5E-hMWiEIAAAAA:RNFYYDpcqJBf8haAIl5vqJXbnvlzMfOklEXW3Alv8MxGEHNyfEvrxidCuqhkIn0_vAdlbUMaxYRHegouETmHrOSzvCBohA

126. MURRAY J, Gleason R, Transplantation AB, 1965 undefined. Third report of the human kidney transplant registry. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/citation/1965/03000/third_report_of_the_human_kidney_transplant.39.aspx

127. Danpanich E, Transplantation BK, 1999 undefined. Risk factors for cancer in renal transplant recipients1. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from:https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1999/12270/Risk_Factors_for_Cancer_in_Renal_Transplant.8.aspx?casa_token=7CBPC8ijgzYAAAAA:VEoU9SrPIkzV4VYVD6_f88pscnL6b-JBcpsu40dwXVAuzVPyWLx1rk2G09Sc2LXrAJ7gMc99-a1TD0ebvYlc2P6GLtbLrQ

128. Kahan B, Yakupoglu Y, … LS, 2005 undefined. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/FullText/2005/09270/Low_Incidence_of_Malignancy_among.7.aspx?casa_token=bxgETk58jZcAAAAA:dyaBJKLAL1l5yLctOS5vZPNhDyDGMY8DzsvftAL_nnay6VnhMkVHUUve8hKUGup0TTg8LTIizqtEsTI3fraBViKX_uSZuQ

129. Kessler M, Jay N, international RMT, 2006 undefined. Excess risk of cancer in renal transplant patients. Wiley Online Library [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Jul 23];19(11):908–14. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1432-2277.2006.00383.x

130. Wimmer C, Rentsch M, Crispin A, international WIK, 2007 undefined. The janus face of immunosuppression–de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815522898

131. Végso G, Tóth M, Hídvégi M, Toronyi É, Langer RM, Dinya E, et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. Pathology and Oncology Research. 2007 Mar 31;13(1):63–9.

132. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, … BRB journal of, 2003 undefined. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. nature.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.nature.com/articles/6601219

133. Kasiske B, Snyder J, … DGAJ of, 2004 undefined. Cancer after kidney transplantation in the United States. Wiley Online Library [Internet]. 2004 Jun [cited 2022 Jul 23];4(6):905–13. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2004.00450.x

134. Vajdic CM, McDonald SP, E McCredie MR, van Leeuwen MT, John Stewart MH, Matthew Law C, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. jamanetwork.com [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 23];296(23):2823. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/204654

135. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15 183 recipients. Wiley Online Library [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Jul 23];7(9):2140–51. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2007.01908.x

136. Buell J, Gross T, Transplantation EW, 2005 undefined. Malignancy after transplantation. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2005/10151/Malignancy_after_Transplantation.11.aspx?casa_token=Jz_epdrUWEwAAAAA:DdHNI6oshZ2G4J5ux7iug0ej1cUzUwVrD1iewh1-4obaVczKjShMwbbgdlt5E4b9xSWvM9x2C2at6XlpiwgDXbxlwv9mXw

137. United States Renal Data System 2005 Annual Data Report Abstract. ajkd.org [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(05)01865-2/abstract

138. Ojo A, Hanson J, Wolfe R, international ALK, 2000 undefined. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815467316

139. Howard R, Patton P, Reed A, … AH, 2002 undefined. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2002/06270/The_changing_causes_of_graft_loss_and_death_after.13.aspx?casa_token=iWTlCgiWoJ4AAAAA:bbV42RGhdJsDcNmJSU1WUrWAN7sDtAxgZrFnGWWe4nH2oS3XjVTe6MQvMOV8vHZv7pxE1QfnepA_bdADEGT9CUWp8NDbcQ

140. Cherikh W, Kauffman H, … MM, 2003 undefined. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2003/11150/Association_of_the_type_of_induction.00004.aspx?casa_token=mYbtTopEo_cAAAAA:5hx9GZwc4427NyuG3m6RRmixWyvcU1kaifomlaJUM1vlhjbl4ffJb7XfFOvJhPinjWWCdg_WkGe7ZGWvdmGYwH04dyYg4w

141. McGeown M, Douglas J, transplants DMC, 2000 undefined. One thousand renal transplants at Belfast City Hospital: post-graft neoplasia 1968-1999, comparing azathioprine only with cyclosporin-based regimes in a single. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://europepmc.org/article/med/11512313

142. Marcen R, Pascual J, Tato A, … JTT, 2003 undefined. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134503006699?casa_token=dcyGVdu51JIAAAAA:AWSa0VEeHRcm2fgNVK-of5rKaMpekuWsvtgK5IJ1lIeYARpNYZCCRKRaUBT4XkAB9aByPr3lCt4

143. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. Immunosuppression under Trial. 1999;131–44.

144. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, Mcdiarmid S v, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. Wiley Online Library [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 Jul 23];4(1):87–93. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1600-6135.2003.00274.x

145. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S, Robson R. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. Wiley Online Library [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Jul 23];5(12):2954–60. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2005.01125.x

146. Kauffman H, Cherikh W, Cheng Y, … DH, 2005 undefined. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2005/10150/Maintenance_Immunosuppression_with.3.aspx?casa_token=JfTLoj-eLP8AAAAA:dEbkRaGWgDYvKQLWEPGpaC3EVBv2Yu3VfuSKfGSZ-3e3gU01vvJ9VojpdLXSVfcG2iMBCSnpyo7WrL6LlLgmf4vzl2uFMQ

147. Stallone G, Schena A, Infante B, di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's Sarcoma in Renal-Transplant Recipients. New England Journal of Medicine. 2005 Mar 31;352(13):1317–23.

148. Campistol J, Transplantation FSND, 2007 undefined. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients—the impact of proliferation signal inhibitors. academic.oup.com [Internet]. [cited 2022 Jul 23]; Available from: https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/22/suppl_1/i17/1892519

149. Gauer R, physician MSA family, 2015 undefined. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. aafp.org [Internet]. [cited 2022 Jul 26]; Available from: https://www.aafp.org/afp/2015/0315/p378.html

150. Vainionpää R, Kinnunen T, Pesonen P, Laitala ML, Anttonen V, Sipilä K, et al. Prevalence of temporomandibular disorders (TMD) among Finnish prisoners: cross-sectional clinical study. Taylor & Francis [Internet]. 2018 May 19 [cited 2022 Jul 26];77(4):264–8. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016357.2018.1535660?casa_token=Meewe9IDLRcAAAAA:_zlNtApu1q-nOMefxf7j0Alwd5aJfwpTi1ZLTiG5A8SAHFjhRU6-73Ds6yYqAbFMq5AUgpAdPbh5tA

151. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, … RCE journal of, 2006 undefined. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Elsevier [Internet]. 2005 [cited 2022 Jul 26];10(4):287. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090380105000868

152. Brkovic T, Burilovic E, adherence LPP preference and, 2016 undefined. Prevalence and severity of pain in adult end-stage renal disease patients on chronic intermittent hemodialysis: a systematic review. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 26]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4922783/

153. Wang J, Chiang J, Medicine HH, 2018 undefined. Lower risk of musculoskeletal pain among patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis: A frequency-matched retrospective cohort study. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 26]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112929/

154. Adèrn B, Stenvinkel C, … LSA odontologica, 2014 undefined. Prevalence of temporomandibular dysfunction and pain in adult general practice patients. Taylor & Francis [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Jul 26];72(8):585–90. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016357.2013.878390

155. Ryalat S, Baqain Z, Amin W, … FS… of clinical medicine, 2009 undefined. Prevalence of temporomandibular joint disorders among students of the University of Jordan. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2022 Jul 26]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3318879/

156. Soydan S, Deniz K, Uckan S, Surgery AU… and M, 2014 undefined. Is the incidence of temporomandibular disorder increased in polycystic ovary syndrome? Elsevier [Internet]. [cited 2022 Jul 26]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435614003660?casa_token=aVd98uZdMbEAAAAA:1gq4yF-C-WC3HvUpxX9KM6JPh1bZEUNsm7hgI197hoReoW5efk0i2cB434OcUYhz13810UYItQ

157. Jordani P, Campi L, … GCJ of O, 2017 undefined. Obesity as a risk factor for temporomandibular disorders. Wiley Online Library [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jul 26];44(1):1–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/joor.12453?casa_token=N0oiD3us_T0AAAAA:zWdmRoW4M_jgZt9hYxTITwF4J8br39jf-CoVvREKlza9C4G6iX-vnTKWvdy5GRMsxpevEQvNMvXyUq4

158. Yıldızer Keriş E, Darendeliler Yaman S, Derya Demirağ M, Haznedaroğlu Ş. Temporomandibular joint findings in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and primary Sjögren's syndrome. Wiley Online Library [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Jul 26];8(4). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jicd.12255?casa_token=b6MWh5HOHnYAAAAA:52mz9E8_AhZMecLF099PaQbKWLL2WJ0SDXP8z4RSF-fSqBqdgfXF91GeWKCWjQVYgRCAAdLvWyYiDTc

159. Nishioka M, Ioi H, … RMTA, 2008 undefined. TMJ osteoarthritis/osteoarthrosis and immune system factors in a Japanese sample. meridian.allenpress.com [Internet]. [cited 2022 Jul 26]; Available from: https://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-abstract/78/5/793/58710

160. Sanders AE, Essick GK, Fillingim R, Knott C, Ohrbach R, Greenspan JD, et al. Sleep apnea symptoms and risk of temporomandibular disorder: OPPERA cohort. journals.sagepub.com [Internet]. 2013 May 20 [cited 2022 Jul 26];92(SUPPL. 7). Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0022034513488140?casa_token=nTFgvFm0RRgAAAAA:bCSUNkbZmCEB2lDB_ne3uQy0VGi4Lrf80tqyYCNMOlQORnr0ucu06r8peBv010x2pDuss0Jp3REk

161. Grozdinska A, Hofmann E, Schmid M, Hirschfelder U. Prevalence of temporomandibular disorders in patients with Hashimoto thyroiditis. Journal of Orofacial Orthopedics. 2018 Jul 1;79(4):277–88.

162. Dick R, Jones DN. Temporo-mandibular joint changes in patients undergoing chronic haemodialysis. Clin Radiol. 1973 Jan 1;24(1):72–6.

163. Locsey L, Alberth M, Mauks G. Dental management of chronic haemodialysis patients. Int Urol Nephrol [Internet]. 1986 Jun [cited 2023 Apr 17];18(2):211–3. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/BF02082610

164. Tekkarışmaz N, Somay E. Comparison of Temporomandibular Joint Disorders Between Patients Treated with Hemodialysis versus Peritoneal Dialysis. Mol Psychiatry.

165. Cunha FL, Tagliaferro EPS, Pereira AC, Meneghim MC, Hebling E. Oral health of a Brazilian population on renal dialysis. Special Care in Dentistry [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2023 Apr 17];27(6):227–31. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1754-4505.2007.tb01754.x

166. Kostrzewa-Janicka J, Jurkowski P, Nedzi-Gora M, et al.Inflammatory markers in temporomandibular jointdisorders. Cent Eur J Immunol.2012;37(3):290–293.

167. Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 1998 Feb 1;85(2):135–41.

168. Giglio J, Kamimura MA, Lamarca F, Rodrigues J, Santin F, Avesani CM. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis. Journal of Renal Nutrition. 2018 May 1;28(3):197–207.

169. Shen M, Luo Y, Niu Y, Chen L, Yuan X, Goltzman D, et al. 1,25(OH)2D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. Bone. 2013 Aug 1;55(2):400–9.

170. Jagur O, Kull M, Leibur E, Kallikorm R, Loorits D, Lember M, et al. Relationship between radiographic changes in the temporomandibular joint and bone mineral density: A population based study. Baltic Dental and Maxillofacial Journal. 2011;13(2):42–50.

171. EBSCOhost | 36852089 | Sleep and Depression as Risk Indicators for Temporomandibular Disorders in a Cross-Cultural Perspective: A Case-Control Study. [Internet]. [cited 2023 Apr 17]. Available from: https://web.s.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=08932174&AN=36852089&h=qOI%2b8u2qKVbeDzKZ5rfnpMo0qWAgwuBMPhwpofI%2b5ix05vZwCbmUyFyXFfuwLFLmm6%2bOlI3tHVQfrI%2bSpG2kMA%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d08932174%26AN%3d36852089

172. De La Torre Canales G, Câmara-Souza MB, Muñoz Lora VRM, Guarda-Nardini L, Conti PCR, Rodrigues Garcia RM, et al. Prevalence of psychosocial impairment in temporomandibular disorder patients: A systematic review. J Oral Rehabil [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Apr 17];45(11):881–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joor.12685

173. Natu VP, Yap AUJ, Su MH, Irfan Ali NM, Ansari A. Temporomandibular disorder symptoms and their association with quality of life, emotional states and sleep quality in South-East Asian youths. J Oral Rehabil [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Apr 17];45(10):756–63. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joor.12692

174. Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: A randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. Transplantation [Internet]. 2003 Nov 27 [cited 2023 Apr 17];76(10):1498–502. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2003/11270/Prevalence_and_treatment_of_decreased_bone_density.21.aspx

175. Vautour LM, Melton LJ, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: A population-based study. Osteoporosis International [Internet]. 2004 Feb 9 [cited 2023 Apr 17];15(2):160–7. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-003-1532-y

176. Zhang R, Alper B, Simon E, Florman S, Slakey D. Management of Metabolic Bone Disease in Kidney Transplant Recipients. Am J Med Sci. 2008 Feb 1;335(2):120–5.

177. Heaf JG, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. Clin Transplant [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Apr 17];17(3):268–74. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1399-0012.2003.00047.x

178. Gallego R, Oliva E, Vega N, Ojeda S, Hortal L, Hernández FF, et al. Steroids and Bone Density in Patients With Functioning Kidney Allografts. Transplant Proc. 2006 Oct 1;38(8):2434–7.

179. Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Westenfeld R, et al. Early rapid loss followed by long-term consolidation characterizes the development of lumbar bone mineral density after kidney transplantation. Transplantation [Internet]. 2004 May 27 [cited 2023 Apr 17];77(10):1566–71. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2004/05270/EARLY_RAPID_LOSS_FOLLOWED_BY_LONG_TERM.16.aspx

180. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2000 Jun [cited 2023 Apr 17];11(6):1093–9. Available from: https://journals.lww.com/jasn/Fulltext/2000/06000/High_Prevalence_of_Low_Bone_Turnover_and.12.aspx

181. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. Transplantation [Internet]. 2005 Mar 27 [cited 2023 Apr 17];79(6):629–34. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2005/03270/Posttransplantation_Bone_Disease.1.aspx

182. Zelle DM, Dorland HF, Rosmalen JGM, Corpeleijn E, Gans ROB, Homan Van Der Heide JJ, et al. Impact of depression on long-term outcome after renal transplantation: A prospective cohort study. Transplantation [Internet]. 2012 Nov 27 [cited 2023 Apr 17];94(10):1033–40. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2012/11270/Impact_of_Depression_on_Long_Term_Outcome_After.9.aspx

183. Patten SB. Exogenous corticosteroids and major depression in the general population. J Psychosom Res. 2000 Dec 1;49(6):447–9.

184. Sun CL, Francisco L, Baker KS, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S. Adverse psychological outcomes in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS). Blood [Internet]. 2011 Oct 27 [cited 2023 Apr 17];118(17):4723–31. Availablefrom:https://ashpublications.org/blood/article/118/17/4723/29070/Adverse-psychological-outcomes-in-long-term

185. Atsü SS, Güner S, Palulu N, Bulut AC, Kürkçüoğlu I. Oral parafunctions, personality traits, anxiety and their association with signs and symptoms of temporomandibular disorders in the adolescents. Afr Health Sci [Internet]. 2019 Apr 23 [cited 2023 Apr 17];19(1):1801–10. Available from: https://www.ajol.info/index.php/ahs/article/view/185859

186. Özdinç S, Ata H, Selçuk H, Can HB, Sermenli N, Turan FN. Temporomandibular joint disorder determined by Fonseca anamnestic index and associated factors in 18- to 27-year-old university students. https://doi.org/101080/08869634201815134 42 [Internet]. 2018 Sep 2 [cited 2023 Apr 17];38(5):327–32. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08869634.2018.1513442

187. Kmeid E, Nacouzi M, Hallit S, Rohayem Z. Prevalence of temporomandibular joint disorder in the Lebanese population, and its association with depression, anxiety, and stress. Head Face Med [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2023 Apr 17];16(1):1–11. Available from: https://link.springer.com/articles/10.1186/s13005-020-00234-2

188. Dijk M van, Niesing J, Heide JJH van der, Maar EF de, Ploeg RJ, Son WJ van, et al. Gastrointestinal Symptoms in Kidney Transplant Recipients: What about Silent Sufferers? http://dx.doi.org/101177/152692481002000112 [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2023 Apr 17];20(1):75–80. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/152692481002000112?journalCode=pitb

189. Kleinman L, Faull R, Walker R, Ramesh Prasad G V., Ambuehl P, Bahner U. Gastointestinal-Specific Patient-Reported Outcome Instruments Differentiate Between Renal Transplant Patients With or Without GI Complications. Transplant Proc. 2005 Mar 1;37(2):846–9.

190. Ekberg H, Kyllönen L, Madsen S, Grave G, Solbu D, Holdaas H. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms associated with impaired quality of life in renal transplant recipients. Transplantation [Internet]. 2007 Feb [cited 2023 Apr 17];83(3):282–9. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2007/02150/Increased_Prevalence_of_Gastrointestinal_Symptoms.10.aspx

191. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Its Associ... : Saudi Journal of Gastroenterology [Internet]. [cited 2023 Apr 17]. Available from: https://journals.lww.com/sjga/Fulltext/2008/14040/Prevalence_of_Gastroesophageal_Reflux_Disease_and.5.aspx

192. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: Systematic review and meta-analysis. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Apr 17];106(9):1582–91. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2011/09000/Prevalence_of,_and_Risk_Factors_for,_Chronic.5.aspx

193. Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2023 Apr 17];25(4):691–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2009.06120.x

194. Gungor O, Kircelli F, Turan MN, Cetin O, Elbi H, Tatar E, et al. Irritable Bowel Syndrome in Renal Transplant Patients: Prevalence, Link with Quality of Life, Anxiety, and Depression. http://dx.doi.org/103109/0886022X2012690805 [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Apr 17];34(7):876–9. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/0886022X.2012.690805

195. Gilheaney Ó, Stassen LFA, Walshe M. The epidemiology, nature, and impact of eating and swallowing problems in adults presenting with temporomandibular disorders. https://doi.org/101080/0886963420201781453 [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 17];40(6):476–84. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08869634.2020.1781453

196. Li Y, Fang M, Niu L, Fan Y, Liu Y, Long Y, et al. Associations among gastroesophageal reflux disease, mental disorders, sleep and chronic temporomandibular disorder: a case–control study. CMAJ [Internet]. 2019 Aug 19 [cited 2023 Apr 17];191(33):E909–15. Available from: https://www.cmaj.ca/content/191/33/E909

197. Gharaibeh TM, Jadallah K, Jadayel FA. Prevalence of Temporomandibular Disorders in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Case-Controlled Study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2010 Jul 1;68(7):1560–4.

198. Durham J, Newton-John TRO, Zakrzewska JM. Temporomandibular disorders. BMJ [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2023 Apr 17];350. Available from: https://www.bmj.com/content/350/bmj.h1154

199. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? Gastroenterology. 2002 Apr 1;122(4):1140–56.

200. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A, Pap J, et al. Restless legs syndrome in patients after renal transplantation. American Journal of Kidney Diseases. 2005 Feb 1;45(2):388–96.

201. Langevin B, Fouque D, Leger P, Robert D. Sleep Apnea Syndrome and End-stage Renal Disease: Cure After Renal Transplantation. Chest. 1993 May 1;103(5):1330–5.

202. Sabbatini M, Pisani A, Gallo R. Torniamo a industriarci. A novant'anni dalla "grande crisi" View project Fabry disease View project. Article in Journal of Nephrology [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 17]; Available from: www.jnephrol.com

203. Fu KY. Sleep Disturbance and Psychologic Distress: Prevalence and Risk Indicators for Temporomandibular Disorders in a Chinese Population. Article in Journal of Oral & Facial Pain and Headache [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 17]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/273954297

204. Rehm DDS, Progiante PS, Pattussi MP, Pellizzer EP, Grossi PK, Grossi ML. CLINICAL RESEARCH Sleep Disorders in Patients with Temporomandibular Disorders (TMD) in an Adult Population-Based Cross-Sectional Survey in Southern Brazil. Int J Prosthodont. 2020;33:9–13.

205. Yap AU, Cao Y, Zhang M juan, Lei J, Fu KY. Temporomandibular disorder severity and diagnostic groups: Their associations with sleep quality and impairments. Sleep Med. 2021 Apr 1;80:218–25.

206. Dubner R, Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, et al. Painful Temporomandibular Disorder. http://dx.doi.org/101177/0022034516653743 [Internet]. 2016 Jun 23 [cited 2023 Apr 17];95(10):1084–92. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0022034516653743?journalCode=jdrb

207. List T, Jensen RH. Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. [cited 2023 Apr 17]; Available from: www.rdc-tmdinternational.org.

208. Rener-Sitar K, John MT, Pusalavidyasagar SS, Bandyopadhyay D, Schiffman EL. Sleep quality in temporomandibular disorder cases. Sleep Med. 2016 Sep 1;25:105–12.

209. Kshirsagar A V., Offenbacher S, Moss KL, Barros SP, Beck JD. Antibodies to Periodontal Organisms Are Associated with Decreased Kidney Function. Blood Purif [Internet]. 2007 Dec [cited 2023 Apr 17];25(1):125–32. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/96411

210. A DB. Drug-associated gingival enlargement. J Periodontol [Internet]. 2004 Oct [cited 2023 Apr 17];75(10):1424–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15562922/

211. Schmalz G, Berisha L, Wendorff H, Widmer F, Marcinkowski A, Teschler H, et al. Association of time under immunosuppression and different immunosuppressive medication on periodontal parameters and selected bacteria of patients after solid organ transplantation. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Apr 17];23(3):e326. Available from: /pmc/articles/PMC5945244/

7. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yıllara göre Türkiye'de KBH prevalansı 15
Şekil 2. Hemodiyalizde üre, fosfor ve p-cresol difüzyonu 26

8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kronik Böbrek Hasarı Risk Faktörleri 16
Tablo 2. Türkiye'de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi. 17
Tablo 3. Hemodiyalizde Tedavi Hedeflerine Ulaşmanın Reçetesi 27
Tablo 4. DC-TMD. 36
Tablo 5. Böbrek Nakilli Hastaların Verileri 42
Tablo 6. Böbrek Nakilli Hastaların İmmunsüpresif İlaç Kullanımı 43
Tablo 7. Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastaların Verileri 43
Tablo 8. Sağlıklı Birey Verileri 44
Tablo 9. Karşılaştırmalı veriler 45
Tablo 10. TME bulgularının verileri 46