

## RENAL TRANSPLANTASYON SONRASINDA OSTEONEKROZ GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

### RISK FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF OSTEONECROSIS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Sinan Trablus, Mehmet Rıza Altıparmak, Süheyla Apaydın, Ömer Başar, Kamil Serdengeçti, Meltem Pekpak, Muzaffer Sarıyar, Rezzan Ataman, Ekrem Ereğ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı,  
\* Genel Cerrahi Anabilim Dalı Transplantasyon Ünitesi, İSTANBUL

#### ÖZET

**Amaç:** Renal transplantasyon sonrasında osteonekroz gelişimini etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi. **Yöntem:** 1986-2000 yılları arasında transplantasyon uygulanan 308 hasta (240 canlı, 68 kadaverik) osteonekroz, gelişimi yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Osteonekroz saptanan 29 hastanın (ortalama yaş 38.8±10.7; kadın: erkek oranı 9:20) herbirinden protokol sırasına göre bir sonraki hastanın alınmasıyla 29 hastayı kapsayan kontrol grubu (ortalama yaş 30.8±8.6; kadın:erkek oranı 10:19) oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, kronik böbrek yetersizliği ve diyaliz süresi, pre-transplant steroid kullanımı, hiperparatiroidi, renal osteodistrofi (ROD) ve osteoporoz (OP) varlığı, donör kaynağı, immunosupresif tedavi, kümülatif steroid dozu, kreatinin klirensi ve kan biyokimyası yönünden Mann-Whitney U testi ve Student's t testi kullanılarak karşılaştırıldı. **Bulgular ve sonuç:** Her iki grup arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.003$ ). Osteonekroz grubunda pre-transplant dönemde altı hastada ROD ve yedi hastada OP vardı. Kontrol grubunda bir hastada ROD saptanırken OP hiç saptanmadı ( $p=0.04$  ve  $p=0.004$ ). Osteonekroz grubunda ortalama trigliserid düzeyi 184±103 mg/dl iken, kontrol grubunda 138±53 mg/dl saptandı ( $p=0.03$ ). Ortalama serum albümini osteonekroz grubunda 4.2±0.5 gr/dl, kontrol grubunda 4.5±0.45 gr/dl bulundu ( $p=0.01$ ). Diğer faktörler yönünden ise iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. İleri yaş, pre-transplant dönemde ROD ve OP'un varlığı, göreceli olarak yüksek serum trigliserid düzeyi ve düşük serum albümin düzeylerinin osteonekroz gelişimine katkısının olduğu bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Renal transplantasyon, osteonekroz, renal osteodistrofi, osteoporoz

#### SUMMARY

**Purpose:** This study was performed to determine risk factors influencing the development of osteonecrosis after renal transplantation. **Methods:** We retrospectively evaluated osteonecrosis in 308 kidney graft recipients (240 living and 68 cadaveric) who were transplanted and followed-up in our transplant unit between 1986-2000. Kidney recipients transplanted after each of the 29 recipients with osteonecrosis (the mean age: 38.8±10.7; female/male ratio: 9/20) were used as controls (the mean age: 30.8±8.6; female/male ratio: 10/19). Both groups were matched to age, gender, duration of chronic renal failure, cumulative time on dialysis, pretransplant steroid therapy, hyperparathyroidism, renal osteodystrophy, osteoporosis, donor source, immunosuppressive therapy, cumulative steroid dose, creatinine clearance and the findings of serum biochemistry. Mann-Whitney U test and Student's t test were used for statistical analysis. **Results:** The patients with osteonecrosis were significantly older than controls ( $p=0.003$ ). Pretransplant renal osteodystrophy was determined in six patients in osteonecrosis group and in one patient in control group ( $p=0.04$ ). Seven patients had pretransplant osteoporosis in osteonecrosis group and none of the patients in control group ( $p=0.004$ ). Mean serum triglyceride was measured as 184±103 mg/dl in osteonecrosis group and as 138±53 mg/dl in control group ( $p=0.03$ ). Mean serum albumin was found as 4.2±0.5 g/dl in osteonecrosis group and as 4.5±0.45 g/dl in control group ( $p=0.01$ ). The other factors were not different between the two groups. **Conclusion:** Advanced age, pretransplant renal osteodystrophy and osteoporosis, elevated triglyceride and lower albumin levels were found to be risk factors for osteonecrosis in our study.

**Key words:** Renal transplantation, osteonecrosis, renal osteodystrophy, osteoporosis

## GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyona bağlı olmadan trabekül ve osteositlerle beraber ilik hücrelerinin ölümüne osteonekroz denir. Bu komplikasyon aseptik nekroz, avasküler nekroz ve osteokondritis dissekans olarak da isimlendirilir (1).

Osteonekroz renal transplantasyon sonrasında gelişebilen iskelet ile ilgili komplikasyonlar arasında hastayı debilite yönünden en çok etkileyen komplikasyondur (2). Günümüzdeki posttransplant osteonekroz prevalansı %5'den daha azdır (3, 4). En sık olarak transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde gelişir (4).

Osteonekroz çoğunlukla ağırlık binen kemiklerde gelişir. Femur başı osteonekrozun en çok görüldüğü yerdir. Etkilenen diğer yerler femoral kondiller, tibial plato, talus cismi ve humerus başıdır (5).

Glukokortikoid kullanımı ve hiperparatiroidiye bağlı kemik hastalığının transplantasyon sonrası osteonekroz gelişiminde temel risk faktörleri olduğuna inanılmaktadır(5).

Bu retrospektif vaka kontrollü çalışmanın amacı böbrek transplantasyonundan sonra osteonekroz gelişen hastaları sıklık , ortaya çıkış zamanı ve olası risk faktörleri açısından değerlendirmek, risk faktörlerini ortaya koyarak ileriye dönük protokollerin oluşturulmasına katkıda bulunmaktır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

### Çalışma popülasyonu

1986 ile 2001 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi'nde böbrek nakli yapılmış ve/veya takip edilmiş 308 hastanın verileri değerlendirildi. Tip 1 veya 2 diabetes mellituslu hastalar çalışma dışı tutuldu.

Transplant hasta popülasyonunun medyan yaşı 29 (sınırlar 15-59) olup, kadın / erkek oranı 102/206 idi. 240 hastada donör kaynağını canlı vericiler oluştururken, 68 hastada kadavra vericiler oluşturulmaktaydı.

Hastaların idame immunosupresif tedavi protokolüne göre dağılımı şöyledi:

Steroid + Azatioprin: 85 hasta (1986-1995 arası)

Steroid + Azatioprin + Siklosporin A : 197 hasta (1991 -2000 arası)

Steroid + Azatioprin + Takrolimus : 26 hasta (1999-2000 arası)

### Çalışma dizaynı

Bu çalışmada, retrospektif olarak transplantasyon sonrası klinik kayıtlardan elde edilen hasta verileri kullanılarak osteonekrozlu hastalar bulundu. Osteonekroz tanısı konulmuş hastadan sonraki ardışık alıcılar kontrol grubu olarak seçildi. Osteonekrozlu

hastalar olası risk faktörleri, greft fonksiyonları ve kan biyokimyası açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

### Risk faktörleri

Risk faktörleri olabilecek yaş, cinsiyet, donör kaynağı, kronik böbrek yetersizliği süresi, transplantasyondan önceki hemodiyaliz süresi, transplantasyon öncesi steroid kullanımı, transplantasyon dönemindeki renal osteodistrofi ve osteoporoz varlığı, immunosupresif tedavi şeması ve kümülatif steroid dozuna ait veriler hasta dosyalarından saptandı.

Renal osteodistrofi (sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik hastalığı) tanısı; klinik belirtiler ve bulgular, 250-300 pg/ml'den daha yüksek serum intakt parathormon konsantrasyonu (normal değer 12-72 pg/ml), yüksek total alkalin fosfataz düzeyi ve osteitis fibrozaya ait radyografik değişiklikler ile konuldu (6,7). Tanı için kemik biyopsisi yapılmadı.

Osteoporozun değerlendirilmesinde anteroposterior ve lateral lomber direkt kemik grafileri kullanıldı. Bunlarda spinal osteoporozu destekleyen bulgular (anterior kamalaşma "wedging" veya "endplate" deformitelerini kapsayan vertebral anormallikler ve spinal osteopeni) arandı (8).

Kümülatif steroid dozları, transplantasyon tarihinden başlayarak osteonekroz tanısı konulmasına kadar geçen süreyi kapsayacak şekilde hesaplandı.

### Laboratuvar parametreleri

Hastaların osteonekroz tanısı aldığı tarihten önce en son ölçülen serum üre, kreatinin, ürik asid, alkalin fosfataz, total kolesterol, trigliserid, kalsiyum, fosfor, albümin, intakt parathormon (iPTH) düzeyleri, tam kan sayımı ve kreatinin klirensi değerleri dosya kayıtlarından öğrenildi.

### Osteonekroz tanısı

Hareketle veya ağırlık taşımakla ortaya çıkan veya artan ağrı, eklemde hareket kısıtlılığı, topallama, diz veya el bileği eklemde sıvı saptanan hastalarda görüntüleme yöntemleri ile osteonekroz varlığı arandı :

1. Direkt kemik grafileri (Siemens Polydoros 50 S) : Direkt kemik grafilerinde ilk olarak görülen ve en yaygın radyolojik özellik olan eklem yüzeyinin strüktürel yetersizliği (transludent subkortikal band) arandı (9).

2. Bilgisayarlı tomografi (Siemens Somatom Plus-S)

3. Manyetik rezonans (Siemens Magnetom Impact) : Magnetik rezonansda osteonekroz tanısı amacıyla progresyon derecesine göre esas olarak iki grup görünüm arandı (10) : erken osteonekroz (lezyonu

sınırlayan düşük sinyal yoğunluklu band, double-line belirtisi, sinyal artışı) ve ilerlemiş osteonekroz (psödohomojenöz ödem paterni, hipo-hiperintens lezyon, kontrast artışı, subkondral fraktür, epifizal kollaps).

### İstatistiksel analiz

Veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Mann-Whitney U testi ve Student' s t testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05 den daha küçük olmasıyla belirlendi.

### BULGULAR

#### Hastaların özellikleri

Dokuzu kadın, 20 si erkek toplam 29 (% 9,5) hastada osteonekroz saptandı. Transplantasyon sonrası ortalama osteonekroz ortaya çıkış zamanı  $15.4 \pm 8.6$  ay olarak bulundu. Osteonekroz ve kontrol gruplarının klinik özellikleri **Tablo 1'** de gösterilmiştir.

#### Risk faktörleri

Osteonekroz ve kontrol gruplarının risk faktörleri yönünden karşılaştırılması **Tablo 2'** de özetlenmiştir. Osteonekroz grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet, kronik renal yetersizlik ve hemodiyaliz süreleri, transplantasyon öncesi dönemde steroid kullanımı, donör kaynağı, immunosupresif tedavi şemaları ve kümülatif steroid dozu yönünden anlamlı bir farklılık bulunmaz iken yaş, transplantasyon döneminde renal osteodistrofi ve osteoporoz varlığı ile anlamlı ilişki saptandı.

#### Biyokimyasal parametreler

Osteonekroz ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması **Tablo 3'**de gösterilmiştir. Sadece serum albümin ve trigliserid değerleri yönünden gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu. Kreatinin klirensi, serum kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, ürik asit, total kolesterol, hematokrit ve iPTH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

#### İmmunosupresif şemaya göre osteonekroz

İmmunosupresif şemaya göre osteonekroz gelişme sıklıkları **Tablo 4'** de gösterilmiştir. İkili tedavi alan grupta (Steroid+Azatioprin) osteonekroz gelişme sıklığı üçlü tedavi alan gruplara göre daha düşük bulundu.

**Tablo 1:** Osteonekroz ve kontrol gruplarının klinik özellikleri

Klinik özellikler	Bulgular	
	Osteonekroz	Kontrol
Ortalama yaş	39 $\pm$ 11	31 $\pm$ 9
Cins (Kadın / Erkek)	9/20	10/19
Kadavra /canlı	4/25	5/24
Osteonekroz ortaya çıkış zamanı	15.4 $\pm$ 8.6ay	-
İmmunosupresif tedavi şeması :		
Steroid + Azatioprin	4	4
Steroid + Azatioprin + Siklosporin A	22	22
Steroid + Azatioprin + Takrolimus	3	3

**Tablo 2:** Osteonekroz ve kontrol gruplarının risk faktörleri yönünden karşılaştırılması

Risk faktörleri	Osteonekroz	Kontrol	P
Yaş	39 $\pm$ 11	31 $\pm$ 9	0.003
Cins (Kadın/Erkek)	9/20	10/19	AD
KBY süresi (Ay)	41 $\pm$ 32	40 $\pm$ 27	AD
HD süresi (Ay)	24 $\pm$ 23	21 $\pm$ 11	AD
PreTx steroid kullanımı	1 Hasta	1 Hasta	AD
ROD ( Hasta sayısı)	6	1	0.04
OP (Hasta sayısı)	7	0	0.004
Donör kaynağı (K/C)	4/25	5/24	AD
İmmunosupresif (1;2;3)	4; 22; 3	4; 22 ; 3	AD
Küm. steroid dozu (mg)	10654 $\pm$ 6758	10015 $\pm$ 5802	AD

AD: anlamlı değil, KBY: Kronik böbrek yetersizliği. HD: Hemodiyaliz, PreTx: Transplantasyon öncesi, ROD: Renal osteodistrofi, OP: Osteoporoz, K/C: Kadavra/Canlı, 1: Steroid+Azatioprin, 2: Steroid+Azatioprin+Siklosporin A. 3: Steroid+Azatioprin+Takrolimus, **KÜm:KÜmülatif**

**Tablo 3:** Osteonekroz ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreler

Parametreler	Osteonekroz	Kontrol	P
Kreatinin (mg/dl)	16 ± 0.9	14 ± 0.5	AD
Kreatinin klirens (ml/dk)	53 ± 31	55 ± 24	AD
Kalsiyum (mg/dl)	10 ± 0.8	10 ± 0.6	AD
Fosfor (mg/dl)	3.5 ± 1	3.4 ± 0.9	AD
Albumin (g/dl)	4.3 ± 0.5	4.6 ± 0.5	0.01
Alkalen fosfataz (IU/L)	185 ± 98	196 ± 108	AD
Ürik asid (mg/dl)	6.7 ± 2	6.6 ± 2	AD
Trigliserid (mg/dl)	184 ± 103	138 ± 53	0.03
Total kolesterol (mg/dl)	213 ± 55	109 ± 44	AD
Hematokrit (%)	39.5 ± 7.7	42.8 ± 7.9	AD
İPTH (pg/ml)	170	237	AD

AD: Anlamlı değil, İPTH: İntakt parathormon

**Tablo 4:** İmmunosupresif şemaya göre osteonekroz gelişme sıklıkları

İmmunosupresif tedavi	Osteonekroz gelişen hasta sayısı	(%)
Steroid+Aza	4	4.7
Steroid+Aza+Siklosporin A	22	11.2
Steroid+Aza+ Takrolimus	3	1.1

Aza: Azatioprin

## TARTIŞMA

Osteonekroz böbrek transplantasyonundan sonra nadir görülmeyen bir komplikasyondur. Uzun süre kortikosteroid ile tedavi edilen hastalar arasında osteonekroz oranı ilk serilerde %25 e kadar varan bir prevalans göstermekte iken, günümüzde bu oran %5 in altına inmiştir. Bu düşüşde, siklosporinin tedavi alanına girmesi ve daha tedbirli steroid kullanımının etkili olduğu ileri sürülmüştür (3,4,11). Ayrıca, daha düşük dozlarda steroid kullanımı, transplantasyon öncesi dönemde hiperparatiroidizmin daha iyi kontrol altında tutulması, transplantasyon anında hastanın daha iyi klinik ve beslenme durumunda bulunması ile de açıklanmaktadır (1). Vaka serimizde osteonekroz

sıklığının diğer serilerden farklı olarak % 9.5 gibi daha yüksek bulunmasının nedeni çalışmamızın, Siklosporin A'nın 1991 yılında ünitemizde kullanılmaya başlanmasından önce glukokortikoidlerin major immunosupresan olarak kullanıldıkları dönemi de içine alması olabilir. Diğer bir neden olarak, bu dönemde hiperparatiroidizmin şimdiki gibi etkin bir şekilde kontrolünün yapılamamış olması da düşünülebilir.

Osteonekrozun ortaya çıkış zamanı bimodal bir dağılım gösterir. Vakaların yaklaşık olarak yarısı transplantasyondan sonraki ilk iki yılda ortaya çıkarken, geri kalan yarısı ise on yıl veya daha sonraki yıllarda görülür (1). Hasta popülasyonumuzda transplantasyon sonrası ortalama osteonekroz ortaya çıkış zamanını 15.4±8.6 ay olarak bulmamız, osteonekroz olgularımızın daha çok ilk iki yıllık dönemde yoğunlaştığını göstermektedir.

Transplant hasta popülasyonumuzun medyan yaşının 29 ve kontrol grubunun yaş ortalamasının 31±9 olmasına rağmen osteonekroz gelişen hasta grubumuzun yaş ortalamasının 39±11 olarak bulunması, ileri yaşın osteonekroz gelişimini kolaylaştıran bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu sonuç ilerleyen yaşla birlikte pik kemik kitlesinin azalmasıyla açıklanabilir (12).

Çalışmamızda, transplantasyon döneminde renal osteodistrofi ve osteoporoz varlığını osteonekroz için birer risk faktörü olarak bulduk. Bazı yazarlarca da hastada osteoporozun radyolojik delilinin bulunması osteonekroz gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (13). Ayrıca, transplantasyon döneminde mevcut olan renal osteodistrofinin derecesi de osteonekroz gelişimini etkilemektedir (9).

Yüksek osteoporoz insidensinden dolayı kadınlarda daha sık osteonekroz beklenmesine rağmen çalışmamızda cinsiyetin osteonekroz gelişimi üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadı (9).

Çalışmamızda, kümülatif steroid dozunun osteonekroz gelişimine anlamlı bir etkisi görülmedi. Bazı yazarlar da benzer şekilde kümülatif, pik veya ortalama steroid dozlarıyla osteonekroz insidensi arasında ilişki bulmamışlardır (14). Buna karşın, Tsakiris ve ark. tarafından yapılan tek merkezli bir çalışmada, yüksek doz steroid rejimiyle tedavi edilen hastalardaki insidens, düşük doz steroid rejimi alan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (15).

Steroid+Azatioprin tedavisi alan grupta osteonekroz gelişme sıklığını üçlü tedavi alan gruplara göre daha düşük saptadık. Bu düşüklüğü, ikili tedavinin uygulandığı 1986 ile 1995 yılları arasında osteonekroz tanı yöntemlerinin sadece direkt kemik grafileri ve bilgisayarlı tomografi ile sınırlı kalmış olmasına ve magnetik rezonans kullanımının ancak 1995 yılından sonra yaygınlaşmasına bağlamaktayız.

Osteonekroz patogenezi konusunda beslenmenin rolü bugün için iyi bilinmemektedir. Bununla birlikte, transplantasyon anında hastanın daha iyi beslenme durumunda bulunmasının osteonekroz sıklığını azalttığı ileri sürülmüştür (1). Çalışmamızda da posttransplant dönemde göreceli olarak düşük albümin düzeyi osteonekroz gelişimi için predispozan bir faktör olarak bulundu.

Transplant popülasyonunda osteonekroz nedenleri arasında lipid anormallikleri de suçlanmaktadır (16). Çalışmamızda, posttransplant kolesterol düzeyini anlamsız bulmamıza karşın, trigliserid düzeyini osteonekrozu kolaylaştırıcı bir faktör olarak bulduk. Zayıf kollateral dolaşımı bulunan bir kemik bölümünü besleyen damarı tıkayan herhangi bir olay osteonekroza neden olabilir. Böyle bir blokajı, dolaşımdaki yağ oluşturabilir (17). Ayrıca kemik iliğinin yağlı transformasyonu da mikrosirkülasyonda bozulmayla sonuçlanabilir (11).

Bazı çalışmalar posttransplant serum İPTH konsantrasyonları ile osteonekroz gelişimi arasında korelasyon bulunduğunu göstermesine rağmen İPTH artışı ile osteonekroz ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir (11,18). Benzer şekilde bu çalışmada da osteonekroz ve kontrol grubu arasında İPTH düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Gut hastalığı, patogenezi iyi anlaşılmamış olmasına rağmen osteonekroz nedenleri arasında sayılmaktadır (17). Buna karşın çalışmamızda, ürik asit düzeyleri yönünden osteonekroz ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda ileri yaş, transplantasyon döneminde renal osteodistrofi ve osteoporoz varlığı, posttransplant göreceli olarak düşük albümin düzeyi ve yüksek trigliserid düzeyi osteonekrozu kolaylaştırıcı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Cinsiyet, kronik böbrek yetersizliği süresi, hemodiyaliz süresi, transplantasyon öncesi steroid kullanımı, donör kaynağı, immunosupresif tedavi şeması, kümülatif steroid dozları osteonekroz gelişiminde etkili risk faktörleri olarak bulunmamıştır. Kolaylaştırıcı risk faktörlerini taşıyan hastaların önceden bilinmesi koruyucu önlemlerin zamanında alınması açısından önem taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Aroldi A. Musculoskeletal, ocular and hematological complications. In: Kanan BD, Ponticelli C(eds), Principles and Practice of Renal Transplantation. Martin Dunitz Ltd, London 2001, pp 703-5.
2. Reddi VR, First MR. Medical complication of kidney transplantation. In: Owen WF, Pereira BJJ, Sayegh MH (eds), Dialysis and Transplantation. WB Saunders, Philadelphia 2000, p 608.
3. Parfrey PS, Farge D, Parfrey NA, et al. The decreased incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients: A case controlled study. Transplantation 1986;41:182.
4. Kreis H, Legendre C. Management of the transplant recipient. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP(eds), Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, New York 1998, p 2169.
5. Julian BA, Quarles LD, Niemann KMW. Musculoskeletal complications after renal transplantation. Am J Kidney Dis 1992;19:99-120.
6. Ferreira MA. Diagnosis of renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl 5):8-14.
7. Gonzalez EA, Martin KJ. Bone and mineral metabolism in chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J(eds), Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby, Barcelona 2000, 14.69.4-7.
8. Johnston CC, Melton LJ. Bone density measurement and the management of osteoporosis. In: Favus MJ(ed), Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Lippincott-Raven, Philadelphia 1993, pp 141-2.
9. Briggs JD, Junor BJR. The transplant patient: Long-term results and complications. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP(eds), Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, New York 1998, p 2194.
10. Dahmert W. Radiology Review Manual(3<sup>rd</sup> ed). Williams and Wilkins, Baltimore 1996, pp 34-5.
11. Reichel H, Driicke TB, Ritz E. Skeletal disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP(eds), Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, New York 1998, pp 1969-70.
12. Jackson JA. Osteoporosis in men. In: Favus MJ(ed), Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Lippincott-Raven, Philadelphia 1993, pp 257-8.
13. Naiker IP, Govender S, Naicker S, et al. Avascular necrosis of bone following renal transplantation. S Afr Med J 1993;83:646-9.
14. Ritz E, Dreikorn K, Weisschedell E, et al. Aseptische Knochennekrosen nach Nierentransplantation. Nieren und Hochdruckkrankheiten 1982;11:240-5.
15. Tsakiris JK, Aitchison TC, Briggs JD, et al. Risk factors associated with aseptic bone necrosis following renal transplantation. Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 22,660-4.
16. Braun WE. The medical management of the renal transplant recipient. In: Johnson RJ, Feehally J(eds), Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby, Barcelona 2000, pp 16.89.10-11.
17. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone(osteonecrosis). N Engl J Med 1992;22:1473-8.
18. Nehme D, Rondeau E, Paillard F, et al. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Relation with hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1989;4:123-8.