

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE 3-4 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA RENAL
OSTEODİSTROFİNİN KARDİYAK ETKİLERİ**

Dr. Umut TÜRKMEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Yasin ÖZTÜRK

ZONGULDAK

2018

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE 3-4 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA RENAL
OSTEODİSTROFİNİN KARDİYAK ETKİLERİ**

Dr. Umut TÜRKMEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Yasin ÖZTÜRK

ZONGULDAK

2018

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Evre 3-4 Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Renal Osteodistrofinin Kardiyak Etkileri

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Umut TÜRKMEN

Tez Savunma Tarihi : 16/10/2018

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Yasin ÖZTÜRK

Prof. Dr. Şenmuş ERTOP
Ün. Başkanı

Doç. Dr. Erkan SENGÜL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Yasin ÖZTÜRK
Üye



ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Dekanımız Prof. Dr. Ali BORAZAN ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şehmus ERTOP olmak üzere tüm hocalarıma, tez çalışmamın her aşamasında katkılarıyla, sabrıyla ve bütün yardımlarıyla bana destek olan tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Yasin ÖZTÜRK'e, tez çalışmamın çeşitli aşamalarında benden desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Hüseyin ENGİN, Dr. Öğr. Üyesi Muammer BİLİCİ, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a ve eğitimime büyük katkısı olan Doç. Dr. Teslime AYZ ve Doç. Dr. Ekrem KARA'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber çalıştığımız tüm hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan, hayatımdaki mutluluğu borçlu olduğum eşim Buse TÜRKMEN'e, annem Serpil TÜRKMEN, babam Cahit TÜRKMEN ve ağbim Utku TÜRKMEN'e teşekkür ederim.

Dr. Umut TÜRKMEN
ZONGULDAK, 2018

ÖZET

Umut TÜRKMEN, Evre 3-4 Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Renal Osteodistrofinin Kardiyak Etkileri, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2018

Giriş: Kronik böbrek hastalığında mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gözlenmekte olup, hastalarda aynı zamanda kalsiyum metabolizmasında da bozulmalar oluşabilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda bütün ölümlerin yarısından fazlasında kardiyak patolojilerin sorumlu olduğu saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda renal osteodistrofinin kardiyak fonksiyonları etkileyebileceği düşünülmüş ve bu durumun kardiyak etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne 2011-2017 yıllarında başvuran evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği olan, 18 yaş üstü ve ekokardiyografi çekilen toplam 300 hasta alındı. Gerekli laboratuvar parametreleri olmayan, ekokardiyografi yapılmamış olan, gebe olan ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülüne göre eGFR değerleri hesaplandı. Hastalar ekokardiyografi bulguları ve serum parametreleri açısından değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS 19.0 yazılım paketi ile değerlendirildi ve istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada hastalar osteodistrofi durumuna göre iki gruba ayrıldı ve bu iki grup ekokardiyografik bulgular açısından karşılaştırıldı. Osteodistrofik grupta pulmoner arter basıncı ($p=0,016$) ve aort akım hızı ($p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Laboratuvar bulguları ve diğer değişkenlerden üre ($p=0,011$) ve ürik asit ($p=0,016$) değerlerinin osteodistrofik grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu, eGFR ($p=0,026$) değerinin ise daha düşük olduğu saptandı. Parathormon düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$) ve parathormon düzeyi yüksek olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük olduğu gözlemlendi. PTH yüksek olan hastalarda daha yüksek aort akım hızı ($p=0,001$) olduğu saptandı. Kalsiyum düzeyi ile ekokardiyografik bulgular

karşılaştırıldığında kalsiyum değeri ile aort akım hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,041$). Fosfor düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu ($p=0,027$), Aort anülüs çapı ($p=0,012$) ve asendan aort çapı ($p=0,003$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Aort anülüs çapı ($p=0,012$) ve asendan aort çapı ($p=0,009$) ile kalsiyum-fosfor çarpımı arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı). Ürik asit değeri ($p=0,025$), kreatinin değeri ($p=0,006$) ve ferritin ($p=0,017$) ile ejeksiyon fraksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı. Bu değerlerin yüksek olduğu hastalarda daha düşük ejeksiyon fraksiyonu olduğu saptandı. Albümin değeri yüksek olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun ($p=0,001$) daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Yapılan çalışma sonucunda renal osteodistrofi ile aort patolojileri ve pulmoner arter basıncı arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle renal osteodistrofisi olan evre 3-4 KBY hastalara yıllık ekokardiyografi çekilmesi tarafımızca önerilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kronik böbrek hastalığı, osteodistrofi, hiperfosfatemi, hiperparatiroidi, hiperkalsemi, ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basıncı

ABSTRACT

Umut TÜRKMEN, Cardiovascular Effects of Renal Osteodystrophy in Patients with Stage 3-4 Chronic Kidney Disease, Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2018.

Introduction: Microvascular and macrovascular complications can be seen in chronic kidney disease and patients can also have calcium metabolism disorders. More than half of the deaths in chronic kidney disease is caused by cardiac pathologies. Renal osteodystrophy is thought to affect cardiac function in patients with chronic kidney disease, so this study was planned to investigate this condition.

Materials and Methods: 300 patients were admitted to study who applied Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine in 2011-2017 years with stage 3-4 chronic kidney disease, over 18 years old and had an echocardiography. Patients who didn't have required laboratory parameters, who were pregnant and who had chronic liver disease were excluded. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula was used to determine eGFR value. Patients were evaluated for serum parameters and echocardiography findings. Achieved data were analyzed with SPSS 19.0 Software Package and p values under 0,05 were considered statistically significant in statistical analysis.

Results: In the study, patients were divided into 2 groups for osteodystrophy condition and they were compared for echocardiographic findings. The group with osteodystrophy had higher pulmonary artery pressure ($p=0,016$) and aorta velocity ($p<0,001$). In laboratory findings and other variables, urea ($p=0,011$) and uric acid ($p=0,016$) were higher in the group with osteodystrophy whereas eGFR was lower ($p=0,026$). Parathormone had statistically significant difference for ejection fraction ($p=0,005$) and patients with higher PTH levels had lower ejection fraction. Patients with higher parathormone levels also had higher aorta velocity ($p=0,001$). When calcium levels and aorta velocity were compared, they had statistically significant difference ($p=0,041$). Phosphorus value had statistically significant difference for ejection fraction ($p=0,027$), Aorta annulus diameter ($p=0,012$) and ascending aorta diameter ($p=0,003$). Aorta annulus diameter ($p=0,012$) and ascending aorta diameter ($p=0,003$) had significant difference for calcium-phosphorus product. Uric acid

($p=0,025$), creatinine ($p=0,006$) and ferritin value ($p=0,017$) had statistically significant difference with ejection fraction. Patients who had higher values of these had lower ejection fraction. Patients with higher albumin value ($p=0,001$) had higher ejection fraction.

Conclusion: As a result of the study, renal osteodystrophy was found to have relationship with aorta pathologies and pulmonary artery pressure. For this reason, annual echocardiography is recommended by us for patients with renal osteodystrophy in stage 3-4 chronic kidney disease.

Keywords: Chronic kidney disease, osteodystrophy, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, hypercalcemia, ejection fraction, pulmonary artery pressure

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığında Etiyoloji	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığında Gelişebilecek Komplikasyonlar.....	4
2.2. Kalsiyum Homeostazı Fizyolojisi	6
2.3. Paratiroid Hormon Yapısı	8
2.4. Paratiroid Hormon Fizyolojisi	9
2.5. Hiperparatiroidi	11
2.5.1. Primer Hiperparatiroidi	11
2.5.1.1. Paratiroid Adenomları	11
2.5.1.2. Paratiroid Hiperplazisi.....	12
2.5.1.3. Paratiroid Karsinomu	12
2.5.2. Sekonder Hiperparatiroidi ve Renal Osteodistrofi.....	13
2.5.2.1. Sekonder Hiperparatiroidi Patogenezi.....	13
2.5.2.2. Sekonder Hiperparatiroidi Ve Renal Osteodistrofi Kliniği.....	16
2.5.2.2.1. Kas İskelet Sistemi ve Eklemler.....	18
2.5.2.2.2. Vasküler Kalsifikasyon	23
2.5.2.2.3. Viseral Kalsifikasyon	26
2.5.2.2.4. Dermatolojik Etkiler	27
2.5.2.2.5. Oküler Kalsifikasyon.....	28
2.5.2.2.6. Hematolojik Etkiler	29
2.5.2.2.7. Nörolojik Etkiler.....	29

2.5.2.3. Sekonder Hiperparatiroidide Medikal Tedavi.....	29
2.5.2.4. Sekonder Hiperparatiroidide Paratiroidektomi Endikasyonları	35
2.5.2.5. Sekonder Hiperparatiroidi Ayırıcı Tanısı.....	36
2.5.3. Dirençli Hiperparatiroidi Ve Tersiyer Hiperparatiroidi.....	36
2.6. Kronik Böbrek Hastalığı ve Osteodistrofi Epidemiyolojisi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Hasta Seçimi.....	40
3.2. Çalışma Tasarımı.....	40
3.3. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Başlangıç Demografik Bilgiler ve Laboratuvar Bulguları	42
4.2. Renal Osteodistrofisi Olan Hastalarda Ekokardiyografi Bulguları	42
4.3. Renal Osteodistrofisi Olan Hastalarda Laboratuvar Bulguları ve Diğer Değişkenler.....	43
4.4. Parathormon Düzeyi ile Ekokardiyografi Bulguları.....	45
4.5. Kalsiyum Düzeyi ile Ekokardiyografi Bulguları.....	45
4.6. Fosfor Düzeyi ile Ekokardiyografi Bulguları.....	45
4.7. Kalsiyum-Fosfor Çarpımı ile Ekokardiyografi Bulguları	45
4.8. Bakılan Diğer Parametreler ile Ekokardiyografi Bulguları.....	46
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER.....	71
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ACEI	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AV	: Aort Akım Hızı
BMP	: Kemik Morfolojik Proteinleri
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
CaCS	: Koroner Arter Kalsiyum Skoru
CAVD	: Kalsifik Aort Kapakçık Hastalığı
CBFA1	: Core Binding Factor Alpha 1
CKD – EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DM	: Diabetes Mellitus
EDZ	: E Dalga Deselerasyon Zamanı
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EPO	: Eritropoetin
FGF23	: Fibroblast Growth Factor 23
HCT	: Hematokrit
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
kDa	: Kilodalton
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVEDD	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVESD	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
NIDDK	: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
NKF-K/DOQI	: American National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
PiT-1	: Phosphate inorganic Transporter 1

PTH	: Parathormon
PTHrP	: PTH İlişkili Peptid
PV	: Pulmoner Arter Akım Hızı
RAAS	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
VDR	: Vitamin D Reseptörü



ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1: Normal Böbrek Fizyolojisi	16
Şekil 2: Renal Yetmezlikte Sekonder Hiperparatiroidi	16
Şekil 3: Sekonder Hiperparatiroidi Yönetimi	34



TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: NKF-K/DOQI Sınıflandırmasına göre KBH evreleri	2
Tablo 2: Albüminüri Evreleri	3
Tablo 3: Evre 4-5 KBH’de Yumuşak Doku Kalsifikasyonuna Etki Edebilecek Faktörler	17
Tablo 4: Kronik Böbrek Hastalığında Kalsiyum Metabolizması Hastalıkları	20
Tablo 5: Kronik Böbrek Hastalığında Kullanılabilen Fosfat Bağlayıcı İlaçlar.....	31
Tablo 6: Sekonder Hiperparatiroidi Ayırıcı Tanısı	36
Tablo 7: Renal Osteodistrofiye Göre Ekokardiyografik Bulgular	43
Tablo 8: Renal Osteodistrofiye Göre Kan Parametreleri Dağılımı	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı, KDIGO 2012 kılavuzuna göre böbrek yapısı ve fonksiyonunda hasar olması, bu değişikliğin 3 aydan uzun sürmesi ile bu durumun sağlığa etki etmesi şeklinde tanımlanmıştır (1). Kronik böbrek yetmezliğinde mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Hastalarda gelişen kalsiyum metabolizması bozuklukları sonucu serum kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyinde değişiklikler oluşabilmektedir (2).

Kronik böbrek hastalığının komplikasyonlarından biri olan renal osteodistrofi, kronik böbrek hastalığında kemik yapısında gelişen spesifik değişikliklerin genel adıdır (1). KBH'de görülen kemik mineral bozukluklarının genel adı olup sadece kemikte görülen patolojilerle sınırlı değildir ve laboratuvar bozukluklarıyla birlikte seyrederek (1). Osteitis fibroza sistika, hafif hiperparatiroidi hastalığı, miks tip kemik hastalığı, dinamik kemik hastalığı ve osteomalazi olmak üzere 5 tip osteodistrofi vardır. Osteodistrofiyi tanımlarken kalsiyum, fosfor, parathormon gibi laboratuvar parametrelerinden faydalanılır (3).

- PTH < 100 pg/ml dinamik kemik hastalığı ile uyumlu olup osteitis fibroza sistikadan ve miks tip kemik hastalığından uzaklaştırır.
- PTH yüksekliği durumunda ise osteitis fibroza sistika veya miks tip kemik hastalığına yönlendirebilir (3).

Kronik böbrek hastalığında, kardiyak patolojilerin insidansı artmış olup anemi, kemik hastalığı, elektrolit bozuklukları ve hipervolemi ile komplike olabilir. Hastalarda gelişen ciddi komplikasyonlar sonucu hastaların yaşam kalitesi, psikososyal durumu ve hastaların üretkenliklerinde ciddi anlamda zarar oluşabilmektedir. Aynı zamanda maliyet açısından ciddi giderlere yol açmakta olup yeterli önlemler alınmaması durumunda kronik böbrek hastalığının sağlık sistemindeki boyutu ilerleyen yıllarda daha da büyüyecektir (4).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda bütün ölümlerin yarısından fazlasında kardiyak patolojilerin sorumlu olduğu saptanmıştır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda renal osteodistrofinin kardiyak fonksiyonları etkileyebileceği düşünülmüş ve bu durumun kardiyak etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı, KDIGO 2012 kılavuzuna göre böbrek yapı ve fonksiyonunda hasar olması ve bu değişikliğin 3 aydan uzun sürmesi ile sağlığa etki etmesi şeklinde tanımlanmıştır (1).

Böbrek hasarını gösteren bulgular ise albüminüri, idrar sediment bozuklukları, tübüler bozukluklara bağlı elektrolit bozuklukları, histolojik olarak normal yapıya göre değişikliklerin saptanması, görüntüleme yöntemlerinde böbrek yapısında anormallik gözlenmesi, hastanın böbrek nakli öyküsü olması ve Glomerüler Filtrasyon Hızı'nın (GFR) 60ml/dk/1.73 m² den düşük olmasıdır (1).

Böbrek fonksiyonunu değerlendirmede yaygın kullanılan ve önemli bir yöntem glomerüler filtrasyon hızıdır. Böbrek hasarının olup olmadığını ve hasarın artış gösterip göstermediğini belirtir (5).

American National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) ekibi, KBH'nin GFR'ye göre 5 evre olarak değerlendirilmesini önermektedir (1).

Tablo 1: NKF-K/DOQI Sınıflandırmasına göre KBH evreleri (1)

Evre	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	Tanım
1	≥90	Normal ya da yüksek GFH'li böbrek hasarı
2	60-89	Hafif azalmış GFH'li böbrek hasarı
3	30-59	Orta azalmış GFH'li böbrek hasarı
4	15-29	Ağır azalmış GFH'li böbrek hasarı
5	<15 veya diyaliz	Kronik Böbrek Yetmezliği

Albüminüri ise 3 evreye ayrılmaktadır:

Tablo 2: Albüminüri Evreleri (1)

Albüminüri Evresi	AAH (mg/gün)	Terminoloji
A1	<30	Normal-Hafif Artmış
A2	30-30	Orta Artmış
A3	>300	Ciddi Artmış

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığında Etiyoloji

Bilindiği üzere, kronik böbrek hastalığı progresif bir hastalık olup hastalar için hem morbidite hem de mortalite açısından önemli bir yere sahiptir. Etiyolojide en sık neden diabetes mellitus olup, bunu hipertansiyon izlemektedir. Otoimmün, ürolojik, sistemik hastalıklar ve genetik hastalıklar da kronik böbrek yetmezliği etiyojisinde önemli rol oynamaktadır (6).

En sık kronik böbrek hastalığı nedeni diabetes mellitustur. Hastaların çoğunluğunu tip 2 DM (Diabetes Mellitus) oluşturmakta olup her iki DM tipinde de böbrek hastalığı gözlenebilmektedir. Böbrek hastalığı oluşumu ile albüminüri yakından ilişkilidir. DM böbrek tutulumu 5 evrede gelişir: (6).

- Evre 1’de hipertrofik hiperfiltrasyon ile birlikte böbrek boyutlarında yaklaşık %20 artış gözlenir. Bu aşamada GFR artmış olabilir veya normal olabilir.
- Evre 2’de bazal membranda kalınlaşma ve mezengial proliferasyon gözlenir. Bu aşamada klinik olarak hastada bulgu gözlenmesi beklenmez. Çoğu hasta bu aşamada kalır ve GFR normal değerlerde seyrederek.
- Evre 3’de mikroalbüminüri (30-300 mg/24saat idrar) başlar, glomerüler hasarın klinik olarak fark edilebilen ilk göstergesidir. Hastaların %40’ı bu aşamaya kadar ilerler.
- Evre 4’de kronik böbrek hastalığı geri dönülemeyecek aşamaya geçer. Proteinüri gelişir (>300mg/24 saat idrar). GFR 60ml/dk/1,73 m² altına düşer ve hipertansiyon gelişir.
- Evre 5’de Son dönem böbrek yetmezliği gelişerek GFR 15 mL/dk/1.73 m²’in altına düşer. Bu aşamadaki hastaların %50si renal replasman tedavisine ihtiyaç duyar.

Renal hasarın ilk aşamalarında morfolojik açıdan erken belirteçler artmış böbrek boyutları ve doppler kan akımında değişiklikler olması iken hasarın miktarını belirten en önemli belirteçler GFR ve proteinüri miktarıdır (6).

Hipertansif nefropati ise en sık görülen ikinci kronik böbrek hastalığı nedenidir. Hipertansiyon durumunda hipertansif nefropatiye yol açan nedenler ise uygunsuz şekilde artmış sempatik sinir aktivitesi, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) yolağının aktive olması, artmış damar sertliği, böbrekten yetersiz tuz ve su atılımı ve genetik yatkınlıktır (7).

Sempatik sinir aktivitesinde değişikliklerin olması, alfa reseptörler üzerinden efferent arterioller vazokonstrüksiyona neden olur ve artmış plazma filtrasyonu ile sonuçlanır. Buna bağlı olarak proksimal tübülün etrafında bulunan kapiller alanda daha yüksek konsantrasyonda proteinler bulunarak onkotik basıncı artırır. Bütün bunların sonucunda onkotik basınç artar ve sodyum retansiyonu gelişir (7).

Vazokonstrüksiyon gelişimi ise anjiyotensin 2 ve endotelin gibi mediatörler ile olur. Düz kas hipertrofisi damar sertliğine neden olur ve hipertansif nefropati gelişimine etki eder. Albüminüri ise hem nefropati gelişiminde etkilidir, hem de bir sonuç olarak ortaya çıkabilir. Hipertansif nefropatide hedef tansiyona erişildiğinde ise idrar proteinürisinde %30'dan fazla azalma olması beklenir (7).

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığında Gelişebilecek Komplikasyonlar

Kronik Böbrek Hastalığı, pek çok komplikasyona neden olabilir. Hastalar komplikasyonların gelişme riskine göre değerlendirilmeli ve hastaların uygun tedavileri yapılmalıdır (8).

KBH'de görülen en önemli komplikasyonlardan biri kardiyak komplikasyonlardır. Kardiyovasküler hastalık açısından büyük bir risk faktörü olan hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı olan hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Hastaların en sık ölüm nedeni kardiyovasküler nedenler olup KBH evresi artışı ile birlikte kardiyovasküler hastalık insidansında da artış gözlenmektedir (8).

Kronik böbrek hastalığı ayrıca anemi, malnütrisyon, hipervolemi, hipertansiyon, metabolik asidoz, nörolojik komplikasyonlarla birlikte seyredebilir. Kalsiyum metabolizmasını etkileyerek renal osteodistrofiye neden olabilir. Bu

mekanizma ile kemik, eklem, deri, göz, hematolojik, nörolojik sistemleri etkileyebilir, vasküler ve viseral kalsifikasyonlara neden olabilir (9).

Kronik Böbrek Hastalığı olan hastalarda kemik mineral metabolizmasında bozulmalar sık olarak gözlenir. Bu durum, mortalite ve morbiditede artış ile ilişkilendirilmiştir. Kemik mineral metabolizmasında bozukluk olan hastalarda kemik ağrıları, kemik kırıkları, miyopati, kas ağrısı ve tendon rüptürleri gözlenebilir. Hiperfosfatemide artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş olup artmış parathormon düzeyinin pek çok yan etkisi olduğu gösterilmiştir (10).

Bu hastalarda ayrıca uzun dönemde yumuşak dokularda kalsifikasyonlar gözlenmekte olup KBH olan hastalarda sorunlara yol açmaktadır. Akciğer kalsifikasyonları, azalmış pulmoner fonksiyon, pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ kalp yetmezliğine neden olur (9).

Miyokard kalsifikasyonları, koroner arter ve kardiyak kapakları tutarak kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve iskemik kalp hastalığına neden olur (9).

Vasküler kalsifikasyonlar iskemik lezyonlara yol açarak yumuşak dokuda nekroza neden olur ve böbrek naklinde sorunlara yol açabilir (9).

Hem kronik böbrek hastalığı, hem de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı dünya genelinde artmaktadır. KBH olan hastalarda kardiyak patolojiler tespit edilmeli ve mümkünse geri dönebilecek patolojiler düzeltilmelidir. Bu hastalarda tedaviyi komplike hale getirebilen diabetes mellitus, sistemik vaskülit, hipertansiyon, inflamasyon gibi ek durumlar sıklıkla eşlik etmektedir (8).

Kardiyovasküler hastalık, tanım olarak konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi durumlarından birinin olması durumudur. Kardiyovasküler hastalık açısından büyük bir risk faktörü olan hipertansiyon, KBH olan hastaların yaklaşık %90'ında görülür. KBH'ın her evresinde kardiyovasküler risk artar ve diyaliz başlangıç aşamasında olan hastalarda %75'e ulaşır. Kardiyovasküler hastalık olması durumunda böbrek fonksiyonlarının daha hızlı kötüleşmesi beklenir (8). Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık için hem genel popülasyonda (11), hem de yüksek riskli popülasyonda (12) bir risk faktörüdür. Geleneksel risk faktörlerinin yanında, geleneksel olmayan risk faktörleri de kardiyovasküler hastalık için önemli olup bu faktörlerden birisi renal osteodistrofidir (13). Bu açıdan hastalar

hem renal hem de kardiyak açıdan değerlendirilmeli ve geri dönebilecek patolojiler en kısa zamanda düzeltilmelidir.

Kronik böbrek hastalığında anemi gelişimi, böbreklerden eritropoetin (EPO) salımının azalmasına sekonderdir. GFR 60ml/dk/1.73m² altına düştüğü zaman hastalarda aneminin gelişmesi beklenir ve evre 5 de anemi prevalansı %53,4 olarak saptanmıştır (14). Aneminin derecesi, hem GFR düzeyi hem de böbrek yetmezliğine neden olan durumun ne olduğuna bağlıdır (9).

İleri KBH olan hastalarda protein enerji malnütrisyonu sık olarak görülür ve morbidite ile mortalite için güçlü bir prediktif faktördür. Protein enerji malnütrisyonu oluşması için yetersiz besin alımı, hastalığa sekonder olarak gelişen katabolik cevap gibi pek çok faktör vardır (15).

Evre 4 ve evre 5 KBH hastalarının yaklaşık olarak yarısında metabolik asidoz gözlenmekte olup tedavide genel amaç metabolik asidozun oluşturduğu yan etkileri azaltmaktır. Bu hastalarda bikarbonat değerinin 22mEq/L'nin üzerinde tutulması önerilmektedir (1). Kronik böbrek hastalığında metabolik asidoz tedavisiz kaldığında inflamasyona, kemik-kas kitlesinde kayba, protein katabolizmasına, insülin ve tiroid metabolizmasında bozulmalara ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceği için hastalara oral sodyum bikarbonat tedavisi verilmesi önerilmektedir (16).

Kronik böbrek hastalığı, hem santral hem de periferik sinir sistemini etkileyebilir. Periferik nöropati, diyaliz tedavisi almakta olan hastaların %90'ını etkilemekte olup en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Duyu hissinde azalma, güç kaybı ve ağrı ile karakterizedir. Serebrovasküler olay, kognitif disfonksiyon, otonom nöropati, ensefalit, demans ve deliryum da kronik böbrek hastalığında gözlenebilen diğer nörolojik komplikasyonlardandır (17).

2.2. Kalsiyum Homeostazı Fizyolojisi

Yetişkin bir insanda ortalama 1-2 kg kalsiyum bulunur. İskelet yapısında vücut kalsiyumunun %99'u bulunur ve hidroksiapatit formundadır. Kalan %1 ise ekstraselüler sıvıda ve yumuşak dokuda bulunur. Serumda, kalsiyum üç farklı durumda bulunur: (18)

- 1) Serbest (iyonize) formda (%45)
- 2) Serum proteinlerine bağlı (%45)
- 3) Karbonat, fosfat, sitrat iyonlarına bağlı (%10)

Serum proteinlerine bağlı olan kalsiyum, difüzyona uğrayamamakta olup kalan %55'lik kısım difüzyon yapabilmektedir. Yetişkinlerde, toplam plazma kalsiyum konsantrasyonu 8,8 ile 10,4 mg/dL arasındadır. Ekstraselüler kalsiyum iyonları pek çok biyolojik olayda rol oynamaktadır. Buna pek çok hormon salınımında intraselüler sinyalizasyon, kas kasılması, koagülasyon oluşumu durumları dahildir. Kalsiyum, hücre zarlarında voltaj kapılı iyon kanallarını stabilize etmektedir (18).

Hipokalsemi sonucu nöromüsküler kasılabilirlik artarak tetani, bronkospazm, elektrokardiyogramda bozukluklar ve nöbet geçirmeye yol açabilir. Hiperkalsemi durumunda ise membran eksitabilitesi azaldığı için yorgunluk, anoreksi, bulantı, kusma, depresyon, stupor, koma ve hatta kardiyak arrest gelişebilir. Uzun dönem hiperkalsemik durum, böbrek ve safra kesesi taşlarına, peptik ülsera yol açabilir. Bu nedenlerden dolayı serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunun belirli ve dar bir aralıkta tutulması önemlidir. Kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde, kalsiyumun kana salınımı ve kandan geri alımında üç organ rol oynamaktadır:(18)

1) İnce bağırsaklarda, diyet ile alınan kalsiyum, intestinal fırça kenarlarda bulunan iyon kanalları ile emilir. Günlük gereken oral kalsiyum miktarı 0,6 – 0,8 gram/gün olup osteoporoz durumunda 0,8 – 1,5 gram/güne kadar çıkmaktadır.

Kalsiyum ince bağırsaklarda iki mekanizma ile emilir:

- Aktif Transport: duodenumda ve jejunum üst kısmında D vitamini bağımlı kalbindin proteini aracılığı ile
- Pasif Taşınma: İnce bağırsak lümeni boyunca

İnce bağırsakta, serum kalsiyum konsantrasyonundan bağımsız olarak günde 100 – 200 mg kadar kalsiyum atılımı gerçekleşir.

2) Kemik, kalsiyum için büyük bir depolama alanıdır. Kemik rezorpsiyonu ile serum kalsiyum ve fosfat seviyesinde artış gerçekleşir. Bu mekanizmanın süpresyonu ise kalsiyumun kemikte depolanmasını sağlar. Normal şartlarda günde 500 mg kalsiyum aktif olarak kemikten salınır ve geri depolanır (18).

3) Böbrekte, neredeyse filtre olan kalsiyumun tamamı geri emilir. Böylece kalsiyum seviyeleri normal aralığında kalır. Sağlıklı yetişkinlerde, 6 – 10 gram/gün

kalsiyum nefrondan filtre edilir ancak bunun sadece %1,6 – 4’ü idrarla atılır. Bu geri emilimin en yüksek olduğu yer %60 ile proksimal kıvrımlı tübüldür. Henle kulbunda %25, distal tübülde ise geri emilimin %15 gerçekleşir. Proksimal tübülde kalsiyum rezorbsiyonu pasif olması ile dış etkenlerden etkilenmese de, nefronun distal kısmında aktif taşınım olduğu için hormon ve ilaçlardan etkilenir. Distal nefronda aktif transport 1,25-dihidroksivitamin D3 ve kalsitonin ile regüle edilir (18).

Kalsitonin, hipokalsemi etkisine sahip bir peptit olup PTH etkilerini indirekt olarak antagonize eder ve tiroid bezinden sentezlenir. Osteoklast aracılıklı kemik rezorbsiyonunu inhibe eder ve renal kalsiyum atılımını stimüle eder. Bu etkilerini osteoklastlar ve renal tübül hücreleri üzerinden sağlar. Kalsitonin hormonunun reseptörleri ise yapı olarak PTH1R reseptörlerine benzer (19).

Kalsiyum metabolizmasının büyük bölümü serum iyonize kalsiyum ve parathormon salınmasının yakın ilişkisi ile gerçekleşir (18). PTH yanıtı hızlı olup dakikalar, hatta saniyeler içinde PTH ekstraselüler sıvıya salınır ve bir saat içinde hücre içi PTH yıkımında azalma olduğu görülür. Birkaç saat sonra ise PTH mRNA, PTH gen aktivasyonunu artırır. Daha yavaş olarak haftalar sonra ise, paratiroid hücrelerinde proliferasyon gelişir (20).

Bütün bu yanıtlar CaSR (calcium-sensing receptor) ile ayarlanır. Bu reseptör G-protein ile eşlenmiştir ve PTH üreten hücrelerde bulunmakla birlikte böbrek tübülünde de olduğu görülür. CaSR ile serum iyonize kalsiyum değerinde küçük bir artışta bile PTH salımı inhibe olur. Bunun sonucunda PTH salımının durması ile renal tübüler kalsiyum geri alımı azalır. Serum kalsiyumunda azalma olması durumunda ise reseptör deaktive olur ve PTH salımını artar. CaSR nefronda da bulunur ve kalsiyum/organik fosfor homeostazında, katyon taşınması, idrar konsantrasyonu ve renin salınımında büyük bir rol oynar (21).

2.3. Paratiroid Hormon Yapısı

Paratiroid hormon (PTH), fizyolojik olarak düşük kalsiyum seviyelerinde dolaşıma salınan bir hormondur. Asıl görevi dolaşımdaki kalsiyum seviyesini düzenlemek, kemik ile kan arasında kalsiyum değişiminde rol almak ve kalsiyumun renal tübüllerden geri emilimini sağlayarak belirli bir düzeyde olmasını sağlamaktır (22).

Plazmadaki PTH, 84 aminoasitten oluşan intakt PTH (1-84 PTH) ve daha küçük moleküler ağırlığı olan karboksi uçlu parçacıklardan (C-PTH) meydana gelir. Hormonal etki, 1-84 PTH'ın amino ucunun periferik dokulardaki metabolizması ve paratiroid bezlerden salınan C-PTH'nin etkisi ile ortaya çıkar (23).

Paratiroid hücreleri hem 1-84 PTH, hem de C-PTH üretirken, karaciğer hücrelerinde 1-84 PTH'ın C-PTH'a proteoliz ile dönüşümü gerçekleştirilir (23).

PTH reseptörü olan PTH1R, G proteinlerine bağlanmıştır ve 1-84 PTH, N-PTH, PTHrp (Paratiroid Hormon İlişkili Peptid) moleküllerinin üçü tarafından aktive edilir. Bu reseptör, böbrek ve kemikte bulunmasının yanı sıra pek çok farklı dokuda bulunur ve bu nedenle PTH'nin multisistemik etkilerinin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. PTH2R isminde ikinci bir reseptör de mevcut olup bu reseptörün PTH1R'den farkı böbrek ile kemikte bulunmaması ve PTHrp tarafından aktive edilmemesidir (23).

2.4. Paratiroid Hormon Fizyolojisi

PTH, G protein ile eşleşmiş PTH reseptörlerine bağlanarak etki eder. Bu reseptörler cAMP, PLC, PKC ve hücre içi kalsiyum depolarının salınması ile etkilerini ortaya çıkarır (24).

İlk saptanan PTH reseptörü PTH1 reseptörü (PTH1R) olup kemik ve böbrekte yüksek miktarda bulunmaktadır. Cilt, meme, kalp ve pankreas dokusunda ise daha düşük miktarda bulunur. PTH ve PTH related peptid (PTHrP) bu reseptöre bağlanabilir. PTH2 reseptörü (PTH2R) ise akciğerde, santral sinir sisteminde, pankreas bezinde, lökositlerde, gastrointestinal sistemde ve başka dokularda da bulunur. Tüm fonksiyonları tamamen açıklanmamış olsa da ağrı, anksiyete ve davranış şekilleri konusunda da etkin olduğu düşünülmektedir (24).

PTH1R'nin aktive edilmesi, paratiroid hormonun kemik ve renal fonksiyonları üzerindeki klasik etkilerini ortaya çıkarmakta olup ayrıca böbrekte 1-alfa hidroksilazı stimüle eder. Bu sayede 1,25-dihidroksivitamin D3 artışı ile intestinal kalsiyum emilimini de artırır (24).

PTH, kemikte osteoblastlar üzerinde çok sayıda bulunan reseptörleri üzerinden etki eder. Kemik formasyonu oluşumunda, osteoklast oluşumu, gelişimi, diferansiyasyonunda rol oynar ve sonuçta kemik rezorpsiyonunun artışına yol açar.

Parathormonun devamlı salınımı, kemik rezorbsiyonunu aktive ederek kalsiyum ve fosfor salınımına yol açar. Aynı zamanda indirekt olarak osteoklast aktivite ve sayısını arttırmaktadır. Parathormon reseptörleri osteoklastlarda mevcut olmayıp sadece osteoblastlarda bulunmaktadır. Osteoblastlar PTH ile stimüle olarak RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) aktivasyonuna neden olur ve osteoprotegerin proteininin çalışmasını engeller. Osteoprotegerin proteininin, kemik rezorbsiyonunu engelleme özelliği vardır. PTH bu şekilde osteoklast oluşumuna, kemik rezorbsiyonuna ve serum kalsiyum konsantrasyonunda artışa neden olur (24).

Devamlı salınan PTH stimülasyonu kemik için katabolik olsa da, aralıklı uygulamanın anabolik bir etkisi vardır. Osteoblast sayı ve diferansiyonunda artışa, osteoblast ve osteosit apoptozunda azalmaya yol açar. Bu durum, osteoporoz tedavisinde intakt PTH ve PTH 1-34 (teriparatid) ile tedavinin temelini oluşturmaktadır (25).

Böbrekte, PTH distal nefronda kalsiyumun geri emilimini stimüle etmekte olup vücudun ihtiyacına göre kalsiyum aktif olarak reabsorbe olmaktadır. PTH'nın proksimal tübülde etkisi yoktur. Bu bölgede sodyum ve su tarafından oluşturulan elektrokimyasal gradiente bağlı olarak kalsiyum geri emilimi gerçekleşmektedir. PTH, fosfat metabolizmasına da etki etmekte olup hem proksimal hem de distal tübülde fosfat emilimini inhibe etmektedir. Bunu sodyum fosfat kotransporter inhibisyon mekanizması ile sağlamaktadır (26).

Böbrekte, PTH'nın aktif metaboliti 1-alfa hidroksilazı stimüle ederek 24-hidroksilazı inhibe eder. Bunun sonucunda 25-hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D3'e dönüşüm hızında artış olur (26).

Gastrointestinal sistemde ise, PTH 25-hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D3'e dönüşümü yoluyla indirekt olarak etki eder ve intestinal kalsiyum emilimini arttırır. PTH'nin vasküler tonus artışı, hepatik glukoneogenezde artış ve yağ hücrelerinde artmış lipoliz gibi pek çok etkisi vardır (26-28).

2.5. Hiperparatiroidi

Hiperparatiroidi, kan akımında parathormonun fazla olması durumudur. Primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi olarak üçe ayrılır.

2.5.1. Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi adenom (%80-85), hiperplazi (%10-15) veya karsinom (<%1) ile ortaya çıkabilir. Primer hiperparatiroidide, serum kalsiyum konsantrasyonuna göre PTH salınımı uygunsuz olarak yüksektir. Paratiroid hiperplazisi veya adenomunda, paratiroid bezlerinin aktivitesi yüksektir, boyutları artmıştır, fonksiyonel CaSR azalmıştır ve serum kalsiyum konsantrasyonuna hassasiyet azalmıştır. Sonuçta kan kalsiyum seviyesi normalin üzerine çıkar (29). Primer hiperparatiroidi, asemptomatik veya semptomatik olabilir. Semptomatik hastalar hiperparatiroidi krizi ile birlikte prezente olabilir (30).

Klinik durumun şiddeti, serum PTH ve kalsiyum değerlerinin yüksekliği ile korelasyon gösterir. Klasik semptomlar böbrek ve kemik bulgularıyla ortaya çıkmakta olup hastalar aynı zamanda kardiyovasküler, metabolik, nörolojik, nöromusküler ve gastrointestinal sistem bulgularıyla da prezente olabilir (31).

Ağır hiperkalsemiye bağlı olarak nefrojenik diabetes insipidus, dehidratasyon, akut böbrek yetmezliği, somnolans, koma veya hiperkalsemik kriz gelişebilir (32).

Primer hiperparatiroidide hiperkloremik metabolik asidoz görülür ve bunun nedeni, renal hidrojen iyon atılımının azalması ile birlikte bikarbonat iyon geri alınımının da azalmasıdır. Asidoz sonucu hiperkalsemi artar ve serum albümininin kalsiyum bağlama yeteneği azalır. Asidoz bu şekilde kemik demineralizasyonuna neden olur (33).

2.5.1.1. Paratiroid Adenomları

Paratiroid adenomları, şef hücrelerden, onkositik hücrelerden veya transizyonel onkositik hücrelerden kaynaklanabilen benign neoplazmlar olup paratiroid bezinin kendi lokalizasyonundan gelişmeleri beklenir. Ancak ense, mediasten gibi ektopik

odaklarda da ortaya çıktıkları gözlenmiştir. Ortalama olarak 1 gramdırlar ve 0,1 gramdan az olan mikroadenomlar da saptanmıştır (33, 34).

Büyük adenomlara sıklıkla daha yüksek kalsiyum seviyeleri ve PTH yüksekliği eşlik eder ve boyut arttıkça daha sık semptomatik olurlar (25).

Mikroadenomlar sıklıkla kapsülsüz olup büyük adenomlarda sıklıkla fibröz bir kapsül vardır. Adenom hücrelerinin sıklıkla damar yapılarının etrafında yerleştiği görülmektedir. Hücre çekirdekleri, normal paratiroid hücrelerinden daha yoğun ve daha büyüktür. Ki-67 proliferasyon indeksi sıklıkla düşüktür. Hücrelerin immünohistokimyası sitokeratin, PTH ve kromagranin A açısından pozitifdir (25).

Onkositik adenom, lipoadenom, water-clear hücreli adenom gibi pek çok adenom çeşidi tanımlanmış olup bazı adenomlarda tiroid dokusundakine benzer foliküler yapı olduğu gözlenmiştir (35).

2.5.1.2. Paratiroid Hiperplazisi

Paratiroid hiperplazisi, %75 sporadik olup %25 sıklıkta genetik geçişlidir (36). Paratiroid parankim hücrelerinde artışın sonucu oluşur. MEN1, otozomal dominant geçiş göstermekte olup multiglandüler paratiroid tümör (%90), Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör (%60) ve hipofiz adenomu (%30) ile karakterizedir (25).

MEN2 de otozomal dominant geçişli olup C hücre hiperplazisi, medüller tiroid karsinom (%100), feokromasitoma (%30) ve paratiroid hiperplazi (%20-30) gözlenir (37).

2.5.1.3. Paratiroid Karsinomu

Nadir bir tümör olup invazif yayılımın kanıtlanması ile tanı konur. Çoğu karsinomun nükler pleomorfizminin olduğu gözlenir ancak bazı tümörler adenomlardan ayırt edilemeyebilir. Atipik paratiroid adenomları, paratiroid karsinomunun bazı özelliklerini gösterse de invazyon göstermezler. Klinik olarak çoğu hastanın prognozu iyidir (30).

2.5.2. Sekonder Hiperparatiroidi ve Renal Osteodistrofi

Sekonder hiperparatiroidi, hipokalsemiye yanıt olarak paratiroid bezinden fazla miktarda PTH salınması durumudur. En sık nedenleri D vitamini eksikliği ve kronik böbrek hastalığıdır. Kronik böbrek hastalığına bağlı olarak gelişen sekonder hiperparatiroidinin kemik üzerindeki etkilerine renal osteodistrofi denir (38). Azalan renal fonksiyonun kalsiyum fosfor dengesi üzerindeki etkisi ile ilişkili olan mineral ve klinik bozuklukları tanımlamak için de renal osteodistrofi terimi kullanılmaktadır. KDIGO rehberinin önerilerinden sonra bu durum Kronik Böbrek Hastalığı-Kemik Mineral Bozuklukları (CKD-MBD) olarak isimlendirilmeye de başlanmıştır (39).

Daha geniş ve daha fazla organı içeren bu durumda, sekonder hiperparatiroidinin rolü çok büyüktür ve tedavisi klinik açıdan bazı zorluklar içermektedir. Sekonder hiperparatiroidinin ilk fazında, kalsiyum fosfor metabolizmasını mümkün olduğu kadar korumak için hormonal değişiklikler olur. Daha sonra, böbrek fonksiyonunun ilerleyici şekilde bozulması ile maladaptasyon gelişir ve pek çok organda bunun zararlı etkileri klinik olarak ortaya çıkar. Eğer uygun şekilde tedavi edilmezse paratiroid bez hiperplazisine, kemik turnover bozukluklarına ve kemik dışı kalsifikasyonlara yol açabilir (40).

2.5.2.1. Sekonder Hiperparatiroidi Patogenezi

Fosfat birikimi, gelişecek olan patolojik zincirin ilk halkasıdır (40). Fosfat retansiyonu, serum serbest kalsiyum konsantrasyonunu azaltır ve kalsitriol üretimini azaltır. Bunun ardından osteositlerden FGF23 salınır. FGF23 artışı, CKD-MBD için fark edilebilir ilk laboratuvar bozukluğudur (41).

FGF23, üriner fosfat atılımını arttırarak fosforu normal düzeye düşürmeyi sağlar ve aynı zamanda kalsitriol üretimini baskılar. FGF23 tarafından indüklenen kalsitriol düzeyindeki düşüş, GFR <70ml/dk 1.73m² altındayken başlar ve böbrek boyutu azaldıkça bu durum ilerler. FGF23, klotho reseptörü ile PTH sekresyonunu inhibe eder ancak paratiroidlerdeki FGF/klotho reseptörlerinin azalması nedeniyle bu baskılama zamanla ortadan kalkar. VDR, PTH salımını engelleyen bir reseptördür.

Düşük kalsitriol düzeyleri ile birlikte VDR'nin düşmesi ile hipokalsemi gelişme riski artar ve bu durum hiperparatiroidi için zemin hazırlar (42).

GFR <60ml/dk 1.73m² olduğunda PTH artmaya başlar. Bunun sonucunda fosfat geri emiliminde azalma gerçekleşir ve hipokalsemi için oluşan eğilim PTH'nın kalsitriol sentezini arttırarak kemik rezorbsiyonuna yol açması ile dengelenir (42).

Bu aşamada ortaya çıkan bu değişikliklerin asıl amacı serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini GFR 20ml/dk 1.73m² ye düşene kadar normal düzeylerde tutmaktır. Bu nedenle KDIGO kılavuzu, KBH'de evre 3'ten itibaren renal osteodistrofi takibi açısından kalsiyum, fosfor, parathormon ve alkalin fosfat düzeylerinin takibini önermektedir (2).

Böbrek hastalığının progresyonu ile bu adaptasyon zamanla kemik, paratiroid, vasküler, kemik dışı dokular ve kalbi etkileyen multisistemik bir maladaptasyona yol açar (42).

Serum fosforundaki artış, PTH'nin fosfor tübüler reabsorbsiyonunu belli bir düzeyin altında tutamaması nedeniyle ve PTH'nin aynı zamanda kemikten fosforun kana geçişini sağlaması ile daha da kötü hale gelir. FGF23 miktarında artış, kalsitriolde düşüş gerçekleşir, bunun sonucunda ise PTH salınımı artar (42).

VDR reseptörlerinin azalması da PTH artışında önemli rol oynar. Kalsitriol azalması ve paratiroiddeki VDR reseptörlerinin azalması gibi iki PTH artırıcı faktör, FGF23'ün PTH üretimini engelleyici etkisine göre daha fazla etkili olur ve bunun sonucunda PTH salınımı artar (42).

Hipertrofik paratiroid hücrelerinde CaSR azalmıştır ve bu durum, normal kalsiyum düzeylerinde bile anormal olarak PTH salınmaya devam edilmesini açıklayabilir. KBH'nin ilerlemesi ile son dönem böbrek hastalığının belirgin duruma gelmesi sonucunda bütün bu değişiklikler daha belirgin hale gelir (42).

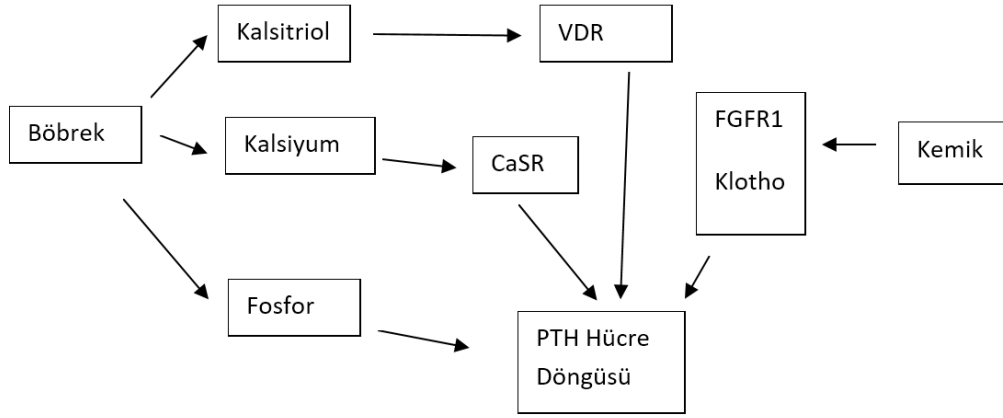
Paratiroid bezlerinin uzamış sürelerde stimüle edilmesi ile paratiroid bezi hücrelerinde proliferasyon gelişir. Önce poliklonal diffüz hiperplazi gelişir ve bunu monoklonal nodüler hiperplazi takip eder. Bu yapısal değişiklikler, uzun süre diyaliz tedavisi alan hastalarda PTH sekresyonunun tamamen bozulmasını ve persistan/tersiyer hiperparatiroidiye yol açarak paratiroidektomi gerektirebilir (42).

İleri KBH'de iskelet üzerindeki PTH etkileri renal osteodistrofi gelişiminde önemlidir. KBH'de kemik remodelling ve iskelet turnoverında asıl düzenleyicinin PTH olduğunu gösteren pek çok kanıt vardır (43-45).

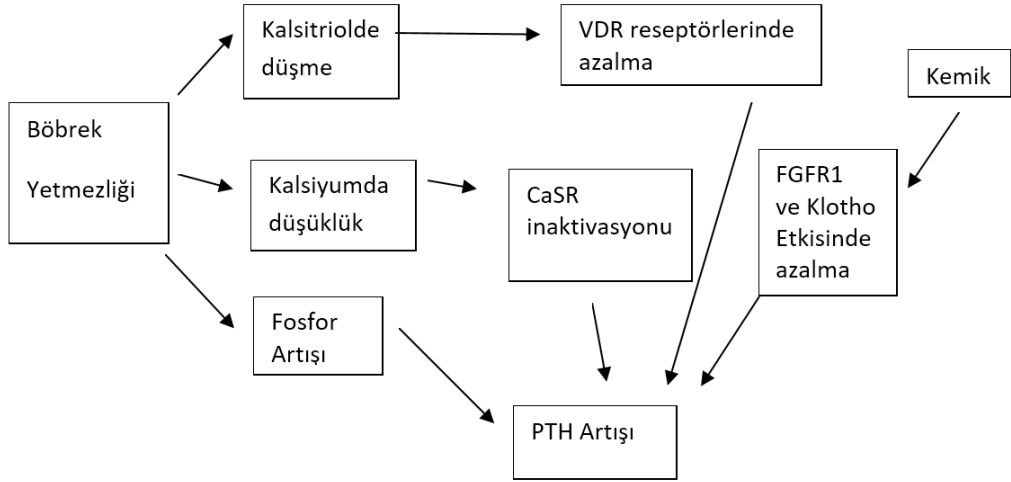
PTH, osteoklast gelişimi ve diferansiasyonunu sağlasa da bunu indirekt olarak yapar. Bunun nedeni osteoklastların PTH reseptörünün olmamasıdır. PTH, pek çok sitokin ve büyüme faktörü ile kemik rezorpsiyonunda etkilidir. Ayrıca, ekstrinsik inflamatuvar kaynaklar tarafından artışı indüklenen TNF-alfa ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler PTH üzerinde etkilidirler. Osteoblastlarda PTH reseptörleri var olduğu için yüksek dozda PTH, osteoblast sayı ve aktivitesini etkilemektedir. Osteoblastlar tip 1 kollajen sentezler ve ekstraselüler boşluğa boşlukta kollajen kemik matriks oluşumunda görev alırlar (43).

Yüksek doz PTH, hem osteoblast hem de osteoklast aktivitesini growth faktör ve sitokin faktörleriyle etkiler (46). PTH'nın kemik üzerindeki direkt ve indirekt etkilerinin toplamı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma gelişir. Bu etkiler en çok apendiküler iskelette gelişmekte olup distal önkol gibi süngerimsi kemik içeriği yüksek olan yapılarda genellikle ortaya çıkmazlar (47). Kalça kemiği gibi trabeküler ve kortikal kemik yapısının ikisinin birden bulunduğu kemiklerde, orta miktarda etkilenme olur. Çoğunlukla trabeküler kemikten oluşan vertebra gibi kemik dokular ise rölatif olarak korunmuştur (47).

Şekil 1: Normal Böbrek Fizyolojisi (42)



Şekil 2: Renal Yetmezlikte Sekonder Hiperparatiroidi (42)



2.5.2.2. Sekonder Hiperparatiroidi Ve Renal Osteodistrofi Kliniği

Renal osteodistrofi, hastanın klinik durumuna ve mineral metabolizmasındaki bozukluklara göre (düşük kalsiyum ve yüksek PTH) tanı alır. CKD-MBD durumunda ana biyokimyasal anormallikler fosfat retansiyonu, azalmış kalsiyum düzeyi, azalmış kalsitriol, artmış FGF23 ve PTH artışıdır (48).

Adinamik kemik hastalığında ise verilen tedaviler sonucu PTH baskılanmıştır. Özellikle kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar ve vitamin D analogları bu duruma yol açabilir. Bu durum, düşük kemik turnover ile karakterizedir. KBH ileri evrelerinde PTH için iskelet direnci vardır ve PTH reseptörleri down-regüle durumdadır (48).

Sekonder Hiperparatiroidi ile gelişebilecek osteodistrofi bulguları vardır bu bulgular genellikle geç dönemde ortaya çıkar. İleri derecede osteodistrofisi olan hastalar bu nedenle asemptomatik olabilirler (48).

Evre 4 ve 5 KBH'de yumuşak doku kalsifikasyonuna etki eden pek çok faktör vardır:

Tablo 3: Evre 4-5 KBH'de Yumuşak Doku Kalsifikasyonuna Etki Edebilecek Faktörler (48)

Hiperfosfatemi
Serum Kalsiyum-Fosfor Çarpımında Yükseklik
Sekonder Hiperparatiroidi
Lokal Doku Hasarı
Dokuda Lokal pH Artışı
Diyaliz ile Kalsifikasyon İnhibitörlerinin Uzaklaştırılması
Yüksek Dozda Kalsiyum Alımı

Ekstraselüler sıvıda kalsiyum-fosfor çarpımının artışı, bu konuda en önemli patogenetik faktördür. Bu değer 70'in üzerindeyse yumuşak doku kalsifikasyonu sık olarak gözlenir ve 50'nin altındaysa yumuşak doku kalsifikasyonunun azaldığı görülür. Yaş, biyolojik yapı gibi pek çok faktörden etkilenen bu durum için önerilen değer 55'in altıdır. Alkalemi, diyalizden sonra gelişen bir durum olup diyaliz esnasında da gelişebilir ve bu durum kalsiyum tuzlarının yumuşak dokuya çökmesi için predispozan bir durum oluşturabilir. PTH, kalsiyumun hücrelere geçişini artırır ve KBH'de sekonder hiperparatiroidi yumuşak doku kalsifikasyonunda önemli rol oynar. Bu hastalarda diyaliz ile kalsifikasyonun artmasında, kalsifikasyonu engelleyen faktörlerin diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılması rol oynuyor olabilir. Lokal doku hasarı ise kalsiyum-fosfor çarpımı normal sınırlarda olan hastalarda kalsifikasyona yol açabilir (48).

Makrofaj ve damar duvarlarında bulunan Matrix Gla Proteinin (MGP) kalsifikasyonun engellenmesinde rol aldığı saptanmıştır ve eksikliğinde damarların medial kısmında kalsifikasyon olduğu gözlenmiştir. MGP çalışmayan farelerde yaygın ve ağır vasküler kalsifikasyon gözlenmiştir. Üremi durumu, bu proteinin üretiminde azalmaya ve kalsifikasyona zemin hazırlıyor olabilir (48).

Yumuşak doku kalsifikasyonu, farklı dokularda farklı yapılarda ortaya çıkmaktadır. Periartiküler ve vasküler kalsifikasyonda hidroksiapatit kristalleri mevcut olup bu yapının kalsiyum, magnezyum, fosfor miktarları kemik yapısına benzerlik göstermektedir. İskelet kası ve miyokardiyal kas yapısında ise amorf kalsifikasyonlar gelişmekte olup bu yapının kalsiyum, magnezyum, fosfor oranında magnezyum daha fazladır. Bu durum, kalsifikasyon gelişiminde farklı mekanizmaların rol alıyor olabileceğini göstermektedir (48).

Osteodistrofinin etkileyebildiği sistemler ve ortaya çıkardığı durumlar şunlardır:

2.5.2.2.1. Kas İskelet Sistemi ve Eklemler

Kemik Hastalığı, ileri KBH olan hastaların %60'ına kadarında görülür, yüksek ve düşük turnover ile birlikte olan kemik hastalığı olarak ikiye ayrılır (49) KBH ilerledikçe, kemik zayıflar ve mineral yoğunluğu azalır (45). Bu değişiklikler, serum PTH ve fosfor artışı ile birlikte serum kalsiyum ve kalsitriol düşüklüğü ile birlikte gözlenir (50).

Semptomlar, KBH'nın ileri evrelerinde belirgin hale gelerek halsizlik, kemik kırıkları, avasküler nekroz, kırık artışı, kemik ve kas ağrılarına yol açabilir (51). Hastalar diyaliz tedavisi almaya başladığı zaman hastaların kırık (özellikle femur boyun kırığı) riski belirgin olarak artmış olur (52, 53).

Kemik ve mineral bozukluklarına yol açan durum, kronik böbrek hastalığının erken aşamalarında başlar ve böbrek fonksiyon kaybı ile ilerler. Kullanılan tedaviye göre ilerleyebilir veya ilerlemesi yavaşlayabilir. Hastaların uzun dönem sağkalımı ve yaşam kalitesi açısından bu bozukluklara zamanında müdahale etmek önemlidir. Kemik hastalığının oluşumu her hastada farklı şekillerde gelişmektedir ve bundan pek çok faktör sorumludur. Osteitis fibroza sistika, hafif hiperparatiroidi hastalığı, miks tip

kemik hastalığı, adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi olmak üzere 5 tip renal kemik hastalığı vardır ve bu sınıflama TMV (Turnover, mineralizasyon, volüm) sınıflamasına göre yapılmıştır (39, 54).

Bazı hastalarda eklem ağrıları, kızarıklık ve dokuda hareket kısıtlılığı gelişebilir. Bu hastalarda yapılan çalışmalarda daha yüksek PTH, daha yüksek kalsiyum-fosfor çarpımı olduğu gözlenmiştir. Eklem ağrıları olan hastaların paratiroidektomi sonrası düzelmesi, bu durumu destekler niteliktedir. Bu hastaların eklem biyopsilerinde hidroksiapatit şeklinde kalsiyum yapıları gözlenebilir. Bu yönüyle eklemi tutan diğer hastalıklardan ayrımı yapılmalıdır (55).

Hastalarda aynı zamanda kas tutulumu da görülür. Genellikle proksimal kaslarda güçsüzlük görülür ve hastaların yaşam fonksiyonlarını kısıtlayabilir. Bu hastaların kalsitriol ve 25-dihidroksivitamin-D tedavisinden fayda gördüğü saptanmıştır (55).

PTH seviyesinde düşme olmasa bile kalsitriol tedavisi ile hastalardaki kas güçsüzlüğünde düzelme olabilir. Bu durum ise sekonder hiperparatiroididen çok vitamin D eksikliğine sekonder kas güçsüzlüğünü düşündürmektedir (55).

Tendonlarda zayıflık ve rüptür gelişmesi ise sekonder hiperparatiroidide gelişen başka bir bozukluk olup kollajen metabolizmasındaki bozukluklara sekonder ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gelişebilecek olan rüptür en sık triseps, kuadriseps kaslarında görülür, aşil tendonu ve parmakların ekstansör kısımlarında da gelişebilir (55-57).

Kronik böbrek hastalığında gelişen sekonder hiperparatiroidide gelişebilecek kalsiyum metabolizması bozuklukları şunlardır:

Tablo 4: Kronik Böbrek Hastalığında Kalsiyum Metabolizması Hastalıkları (54)

Kemik Bozukluğu	Kemik Formasyon Hızı, aktivite	Osteoid Volüm	Fibrozis	Potansiyel Nedenler
1. Yüksek Kemik Turnover Osteitis Fibroza Sistika	Artmış Kemik Formasyon Hızı, Kemik Hücrelerinde artmış sayı ve aktivite	Azalmış osteoid volüm	Artmış peritrabeküler Fibrozis yüzey alanı	Hiperparatiroidi Diğer Faktörler (BMP-7, Sitokinler, Büyüme Faktörleri)
Hafif Hiperparatiroidi Hastalığı	Artmış Kemik Formasyon Hızı, Kemik Hücrelerinde artmış sayı ve aktivite	Azalmış osteoid volüm	Fibrozis yoktur	Erken Hiperparatiroidi
Miks Kemik Hastalığı	Değişen derecelerde kemik formasyon hızı	Artmış Osteoid Volüm	Artmış fibrozis yüzey alanı	Hiperparatiroidi ile birlikte D vitamini eksikliği, başka faktörler
2. Düşük Kemik Turnover Adinamik Kemik Hastalığı	Azalmış kemik formasyon hızı Azalmış aktivite, azalmış kemik hücre sayısı	Azalmış Osteoid Volüm	Fibrozis yoktur	PTH aşırı baskılanması Paratiroidektomi Alüminyum birikimi Yaşlanma, Diabetes Mellitus, Malnütrisyon, sitokinler, asidoz
Osteomalazi	Azalmış kemik formasyon hızı, azalmış aktivite	Artmış osteoid volüm	Azalmış Fibrozis	Vitamin D eksikliği Alüminyum birikimi Demir yüklemesi, diabetes mellitus

Osteitis Fibroza Sistika

Kronik böbrek hastalığının asıl kemik hastalığı osteitis fibroza sistikadır. Kemik turnover hızlıdır, PTH etkisi ile osteoblast ve osteoklast aktivite artışına sekonder karmaşık bir kemik formasyonu vardır. Artmış rezorpsiyon ve fibrozis vardır (58). Kemik iliği boşluklarında, fibrovasküler doku ve osteoklastların oluşturduğu kaviteler görülür. Osteitis fibroza sistika, ismini gelişen bu durumdan alır (59). Uzun süre sekonder hiperparatiroidisi olan hastalarda kemik kütle ve yapısı bozulmuştur ve klasik olarak osteitis fibroza gelişmiştir (60). Bu patolojik durumda yüksek kemik turnover, artmış remodelling ve artmış peritrabeküler fibrozis vardır (61).

Osteitis fibroza sistika, kemik iliği fibrozisine neden olabilir. Kemik iliğinde fibröz doku birikimi ile normal kemik yapımında sorumlu yapılar bozulabilir ve KBH ile ilişkili anemi gelişebilir (47).

Kemik kaybı sonucunda mikrofraktürler, sekonder hemorajiler ile makrofaj ve fibroblastlar tarafından reaktif bir doku oluşur. Oluşan bu dokuda vaskülarite, hemoraji, hemosiderin depolanması, kistik dejenerasyon görülür ve adı “Brown Tumor”dur (59). Bir çalışmada sekonder hiperparatiroidide Brown Tumor sıklığı %37 olarak saptanmıştır (62). Bu durum ileri aşamalara kadar bulgu vermez. Kemik ağrısı, proksimal kas güçsüzlüğü ve kaşıntı geliştiğinde kalsiyum depozitleri uzun zaman önce oluşmuştur. Genellikle PTH ve kemik alkalin fosfataz artmıştır (58).

Osteitis fibroza sistikanın en karakteristik radyolojik bulgusu subperiostal kemik rezorbsiyonu ve uzun kemiklerde radyolusensidir. Falanks, humerus ve klavikulanın distal epifizinde incelmeye olduğu görülür (62, 63). Subkondral rezorbsiyon sakroiliak, sternoklaviküler ve akromiyoklaviküler eklemlerde sıktır. Subligamenter ve subtendinal rezorbsiyon iskiyal tuberosites, femoral trokanter ve korakoklaviküler ligamentlerin girişlerinde görülebilir (63). Kist şeklinde ortaya çıkan lezyonlar sonucu kemikler eğilebilir veya kırılabilir (62).

Hastalarda gelişen bu bozukluklara sekonder ağrı meydana gelebilir. Ağrı genellikle sırtta, dizde, kalça, bacaklarda görülür, hareket ve baskı ile artar. Bu durum için denenebilecek masaj, sıcak uygulaması gibi lokal tedaviler çoğunlukla başarısız olur (55, 56). Osteitis fibroza sistikada PTH değerinin 450 pg/ml üzerinde olması prediktiftir (64).

Miks Tip Kemik Hastalığı

Hem osteomalazi, hem de osteitis fibroza sistika özelliklerinin birlikte olduğu bir durumdur. Osteoblast, osteoklastta artış, kemik iliğinde fibrozis, anormal mineralizasyon, mineralize olmayan osteoid volümde artış gözlenir (65). Miks tip üremik osteodistrofi, osteomalazisi ve defektif mineralizasyonu olan hastalarda görülür ve hafif-orta düzeyde hiperparatiroidi vardır (66).

Bazı yazarlar çoğu hastada bu kemik hastalığı tipinin bulunduğunu ve kemik hastalığı tiplerinden bir tanesinin daha baskın olduğunu belirtmektedirler. Bu açıdan renal kemik hastalığının yüksek ve düşük kemik turnoverlı kemik lezyonlarının bir karışımı olduğu düşünülmektedir (47, 67).

Adinamik Kemik Hastalığı

Düşük turnoverlı üremik osteodistrofiye adinamik kemik hastalığı denir. Hastalarda PTH direnci vardır (68). Osteoblast, osteoklast aktivitesi, osteitis fibroza sistikaya zıt olarak bu klinik tabloda azalmıştır. Buna bağlı olarak kemik döngüsü yavaşlamıştır. Kemik biyopsilerinde azalmış kemik volüm, formasyon ve mineralizasyon olduğu görülür. Kemik kollajen sentezinde vardır (69). Bu sendromda kırık riski ve metastatik kalsifikasyon artmıştır (70).

Adinamik kemik hastalığı histolojik olarak değerlendirildiğinde, osteoblast sayısında ciddi şekilde azalma olduğu, trabeküler fibrozisin ise neredeyse hiç olmadığı görülür. Hücrel aktivite azalmış olup süngerimsi kemiklerde daha fazla olmak üzere kemik volümünde azalma mevcuttur. Kemik volümü adinamik kemik hastalığında %12-15'in altında iken osteomalazide artmış kemik volümü vardır (71).

Hastaların çoğunda klinik bulgu olmadığı gibi radyolojik açıdan da pozitif bulgu saptanamaz. Kırık riski ve vasküler kalsifikasyonun arttığı, aynı zamanda kırıkların iyileşmesinin de kötü olduğu saptanmıştır. Adinamik kemik hastalığında beklenen biyokimyasal parametreler düşük kemik alkale fosfataz, artmış serum kalsiyum ve fosfordur. Düşük veya normal sınırlarda PTH değerleri beklenir (58). Evre 3-4 KBH'de sıklığı %5-40 arasında olup evre 5 diyaliz hastalarında %10-50 arasındadır (70)

Adinamik kemik hastalığının patogenezinde PTH salımının aşırı baskılanması rol oynamaktadır. Diyaliz hastalarında bakılan PTH değeri 100-150 pg/ml altındaysa adinamik kemik hastalığı riski artmıştır (72). Artmış kalsiyum yükü, yaş, diabetes mellitus, alüminyum birikimi ve periton diyalizi de adinamik kemik hastalığı riskini arttıran faktörlerdendir (73).

Adinamik kemik hastalığı riski nedeniyle KDOQI kılavuzu PTH düzeylerinin diyaliz hastalarında normalden daha yüksek düzeylerde tutularak kemik turnoverının tamamen baskılanmasının önlenmesini önermektedir (48).

Osteomalazi

Osteoblast ve osteoklast sayısında, aktivitesinde azalma görülen, kemik döngüsünde yavaşlama olan bir durum olup başlıca sorumlu faktör D vitamini ve fosfat eksikliğidir. Kalsiyumun kemiğin içine girişinde sorun vardır, bunun sonucunda da mineralize olmayan kemik dokuda artış vardır. Kemik volümü normal olsa da kemik dansitesi düşüktür (54, 71).

Alüminyumun kemik mineralizasyonunu inhibe etme özelliği vardır. Daha önceden alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar nedeniyle bu durum meydana gelse de, bu tedavilerin kullanımı kısıtlandığından beri günümüzde bu durumun en sık sorumlusu D vitamini eksikliğidir. Osteomalazi riskini arttıran başka durumlar ise diabetes mellitus, kemikte demir birikimi, PTH düşüklüğü ve kemikte magnezyum içeriğinin artışıdır (71, 74).

Kliniğinde kemik, eklem, kas ağrıları, kas güçsüzlüğü, iskelet deformiteleri görülebilir. Osteomalazinin tanısı konulurken dinamik kemik hastalığını dışlamak için kemik alkalen fosfataz bakılabilir (69).

2.5.2.2.2. Vasküler Kalsifikasyon

KBH'de ölümün en sık nedeni kardiyovasküler nedenlerdir (60). Bu popülasyonda kardiyovasküler hastalığın sık olma nedeni, KBH hastalarında eşlik eden diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığının fazla olmasıyla ilişkilidir. Vücudun bazı bölgelerinde metastatik kalsifikasyonlar gözlenebileceği gibi kalpte ve vasküler sistemde de kalsifikasyonlar gelişebilir (64).

Bu hastalarda vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede önemli rol oynar. Vasküler kalsifikasyon damar duvarının intima veya media bölgesinde gelişir. İntimal kalsifikasyon, aterosklerotik plaklar için tipik olup yaş, hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinden etkilenir. Media kalsifikasyonu yaş ile birlikte alt ekstremitte damarlarında görülmekle birlikte kronik böbrek hastalığında görülen asıl kalsifikasyon tipi de budur. Diğer adı mediaskleroz olan bu durum, damarlarda sertleşmeye, sistolik hipertansiyona, sol ventrikül hipertrofisine ve damarlarda perfüzyon bozukluklarına yol açabilir (75).

Ancak, bu hastalarda KVH (kardiyovasküler hastalık) görülme sıklığının daha fazla olması, sadece bu risk faktörleri ile açıklanamamaktadır. Mineral dengesindeki bozukluklar, özellikle hiperfosfatemi ve sekonder hiperparatiroidi, diyalize giren hastalarda KVH riskini arttırmaktadır (52, 76).

Koroner arter, miyokard, iletim sistemi ve kalp kapaklarının ekstraosseöz kalsifikasyonu ile mineral metabolizmasındaki anormallikler KVH gelişimine neden olabilir (77).

Yapılan bir çalışmada diyaliz popülasyonu ile normal popülasyonun karşılaştırılmıştır. Diyalize giren hastalarda daha yüksek ve daha ağır şekilde koroner arter kalsifikasyonu olduğu saptanmıştır. Koroner arter kalsifikasyonu olan hastalarda daha yüksek kalsiyum-fosfor çarpımı, daha yüksek fosfor seviyelerinin olduğu ve diyabet sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (77).

Serum kalsiyum ve fosforundaki anormalliklerin yanında, vasküler kalsifikasyon gelişiminde ayrıca ileri yaş, daha uzun süre diyaliz almış olma, inflamasyon durumu, hipertansiyon, dislipidemi, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı kullanıyor olmak da risk faktörleridir. Kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı ile sevelamerin karşılaştırıldığı bir çalışmada kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı kullananlarda daha yüksek vasküler kalsifikasyon gözlenmiştir (78). Aynı kalsiyum, kalsiyum-fosfor çarpımı, PTH hedeflerine ulaşılmış olsa da, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı kullanan gruta daha fazla koroner arter ve aort kalsifikasyonu olduğu gözlenmiştir. Bu durum kalsiyum yükünün artışına bağlı olabilir veya sevelamerin plazma lipitlerine bağlanma etkisine bağlı olabilir (66).

Vasküler kalsifikasyon gelişimi komplike bir süreçtir ve bu süreci sadece kalsiyum-fosfor bileşiminin duvarda birikimi olarak değerlendirmek eksik bir tanımlama olacaktır. Vasküler kalsifikasyon süreci, kalsiyum depolaması başlamadan daha önce başlar. Öncelikle bazı kemik ile ilişkili proteinler vasküler düz kasta depolanır (79). CBFA1 (Core Binding Factor Alpha 1), fetal hayatta kök hücreleri osteoblastlara dönüştürmek ile görevlidir. Fosfora maruz kalan vasküler düz kas hücrelerinde bu faktörün artmış olduğu saptanmıştır. Böbrek nakli esnasında inferior epigastrik arterlerden alınan biyopsilerde intimal ve medial kalsifikasyonlara yakın bölgelerdeki vasküler düz kas hücrelerinde de CBFA1'in arttığı gözlenmiştir (80).

Kalsiyum depolanmasını indükleyen buna benzer pek çok faktör mevcut olup vasküler düz kas hücresindeki osteoblast artışı ile etki ederler (81). Bu vasküler düz kas hücreleri osteoblast benzeri etki gösterir. Kollajen ve nonkollajen proteinleri arter duvarının media veya intima katmanına sekrete ederek damar duvar kalınlığını arttıracak bir yapı oluştururlar (82). Bu yapı daha sonra kalsiyum ve fosfor ile mineralize olur, damar duvarını hasara açık hale getirir, vasküler disfonksiyona ve iskemik olaylara yol açar. Serum kalsiyum ve fosforundan bağımsız olarak, belki de henüz tanımlanmamış üremik toksinler de bu kalsifikasyonu hızlandırıyor olabilir. Bu açıdan yapılan bir çalışmada inek düz kas hücrelerinde invitro olarak kalsifikasyon gelişmesi sağlanmıştır (83).

Son bulgular, üremik vasküler kalsifikasyonun kemiklerde olduğu gibi aktif bir süreç olduğunu, yapım-yıkım olaylarının gerçekleştiğini göstermiştir. Günümüzde, pek çok kemikle ilişkili protein (osteopontin, kemik sialoprotein, alkalin fosfataz, osteonektin, tip 1 kollajen), damarların histolojik yapısında ve kemik dışı kalsifikasyon odaklarında saptanmıştır (42, 84).

İlginç bir şekilde, bazı diyaliz hastalarında ise üremik ortam ve hiperfosfatemiyeye rağmen vasküler kalsifikasyon gelişmemektedir (85). Bu hastalarda genç yaş koruyucu bir durum olsa da, vasküler kalsifikasyonu inhibe eden başka faktörler de etkin olabilir. Matrix Gla Protein (MGP), fare deneylerinde arteriyel kalsifikasyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiş bir inhibitördür (86). Osteoprotegerin ve Fetuin-A inhibitörlerinin de kalsifikasyondan koruduğu deneysel çalışmalarda saptanmıştır (87). Bu proteinlerin koruma mekanizması henüz açıklanmamış olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Vasküler kalsifikasyon riskini azaltmak için serum fosfor, kalsiyum ve PTH seviyelerini kontrol etmek, tedavinin hedefi olmuştur. Kemik dışı kalsifikasyon riskini azaltmak için serum fosforunun kontrolü en önemli etkiye sahiptir (88). Kalsiflakside olduğu gibi, koroner ve periferel vasküler hastalıkta ağır vakalarda paratiroidektomi gerekebilir ve uzun dönemde sağ kalımı uzatabilir (89).

Vasküler kalsifikasyonu saptamak için x ışını veya bilgisayarlı tomografi kullanılarak Agatston skoru kantitatif olarak belirlenebilir ve koroner arter kalsifikasyonu skorlamasında kullanılır. Arteriyel kalsifikasyonu belirlemede ultrason da kullanılabilir (90).

Sekonder hiperparatiroidi ve vasküler kalsifikasyonlar, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortaliteyi KBH hastalarında arttırmaktadırlar. Kardiyovasküler mortalite artmış fosfor, kalsiyum, PTH ve FGF23 düzeyleri ile ilişkilidir. Bu aşamada kronik böbrek hastalığının vasküler morbiditesi konusunda FGF23'ün fosfat kaynaklı kardiyovasküler hasara sadece eşlik etmesi veya FGF23'ün kardiyovasküler yapıya direkt hasarı konusunda araştırmalar devam etmektedir (91).

2.5.2.2.3. Viseral Kalsifikasyon

Kalsiyum depozitleri, akciğer, mide, miyokard, iskelet kası ve böbrekte gelişebilir. Bu kalsifikasyonlar genellikle teknesyum 99 pirofosfat taraması kullanılarak saptanırlar ancak radyolojik görüntülemeler ile saptanamazlar (48). Viseral kalsifikasyonlar ciddi klinik komplikasyonlara rol açabilirler. Miyokardda, mitral anülüs etrafında ve kalbin iletim demetlerinde gelişen kalsiyum depozitleri sonucu konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, kalp bloğu ortaya çıkabilir. Kalp kapak kalsifikasyonları gelişebileceği gibi sol ventrikül hipertrofisi de gelişebilir (48, 64).

Pulmoner kalsifikasyon sonucu akciğer patolojileri gelişebilir. Bu hastalarda vital kapasitede azalma gelişebilir ve azalmış karbon monoksit difüzyonu vardır. Bu hastalarda subtotal paratiroidektomi sonrası klinik olarak pulmoner fonksiyonda düzelme saptanan hastalar vardır. Yaygın pulmoner kalsifikasyon, ağır pulmoner fibrozise, pulmoner hipertansiyona ve sağ ventrikül hipertrofisine yol açabilir. Kalp ve akciğerde gelişen kalsifikasyonlar, diyaliz hastalarında mortalite ve morbidite için bu nedenle büyük bir risk faktörüdür (48).

Artmış oksalat yükü, yüksek dozda askorbik asit alan evre 5 KBH hastalarında ortaya çıkabilir ve bu durum yumuşak dokularda kalsiyum oksalat birikimi ile sonuçlanabilir. Miyokardda, mitral ve aort kapaklarında bu birikim kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliğine neden olarak ölüme sonuçlanabilir. Vitamin C, oksalik asite metabolize olduğu için evre 5 KBH hastalarının vitamin C konusunda günlük önerilen miktarın üzerine çıkmaması önerilmektedir (48).

2.5.2.2.4. Dermatolojik Etkiler

Kalsiflaksi tanımı ilk olarak 1962’de Selye tarafından kullanılmış olup klinik olarak ağırlı kırmızı nodül ve subperiostal rezorbsiyon ile karakterizedir. Özellikle parmaklar, el, alt ekstremitte, uyluk bölgesinde, karında ve kalçalarda görülen bir yumuşak doku kalsifikasyonu şeklindedir. Bu lezyonlar ağırlıdır ve hızla ilerleyebilir. Bu durum ülser, enfeksiyon, sepsis ve amputasyonlara yol açabilir. Ciltaltı yağ tabakası ve dermiş katmanını tutan bu ülserasyonların biyopsi ve histolojik incelemelerinde arteriollerin media kısmında kalsifikasyonlar olduğu görülmüştür.

Kalsiflaksi için artık kalsifik üremik arteriolopati (KÜA) tanımı kullanılmaktadır. KÜA, küçük arteriollerde medial vasküler kalsifikasyonlar ile birliktedir ve sıklıkla klinikte cilt nekrozu ile kendini gösterir. KÜA lezyonları öncelikle ağırlı subkutan nodüller olarak ortaya çıkıp menekşe renginde benekler içerir. Bu şekliyle livedo retikularise benzeyen bu durum, zamanla iskemik nekroz nedeniyle skar ve ülserler oluşturabilir. KÜA lezyonları tipik olarak meme, karın, kalça gibi yüksek yağ konsantrasyonları olan dokuları tutar. KÜA’nın patognomik histolojik bulgusu 600 µm boyutuna kadar olan küçük arter ve arteriollerde medial kalsifikasyon ile birlikte intimal hiperplazi, inflamasyon, endovasküler fibrozis, tromboz ve doku nekrozunun görülmesidir (66).

Sekonder hiperparatiroidisi olan KBH hastalarında görülür ve özellikle diyaliz hastalarında sıklığı artmıştır. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek PTH ile ilişkilidir. SDBY’de bu kan parametrelerini içeren tablo sık olarak gözlense de, kalsiflaksi nadir olarak görülür. Ancak parenteral D vitamini uygulamalarının artması ile bu durumun sıklığının artmasından çekinilmektedir (66).

KÜA ile ilişkili risk faktörleri kadın cinsiyet, obezite, hipotalbüminemi ve kumadin kullanımınıdır (77, 92). Yüksek dozda demir ve eritropoetin kullanımının ise kalsiflaksi ile ilişkisi saptanmamıştır (92).

Hastalara yaklaşım genellikle destek tedavisi ile olur. Biyokimyasal anormalliklerin düzeltilmesi, travmadan kaçınılması, ağrı yönetimi, yara bakımı, debridman, enfeksiyon, sepsisten korunma ve antibiyotik kullanımı tedavinin esasını oluşturur. Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılardan kaçınmak, düşük kalsiyum ile diyalize almak, diyaliz sıklığını arttırmak da tedavi seçeneklerindedir ve intravenöz

sodyum tiyosülfat gibi seçenekleri de içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (93, 94).

Serum fosforunun yönetimi ayrıca önemlidir ve kalsiflaksi riskini azaltma konusunda belki de en önemli faktördür. Mazhar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, fosfordaki her 1 mg/dl artışa 3,51 kat kalsiflaksi gelişim riskinde artış eşlik etmiştir (92).

Belirgin yumuşak doku kalsifikasyonu olan hastalarda PTH, fosfor kontrolü için medikal tedavi yeterli olmayabilir ve paratiroidektomi gerekebilir (66). Cerrahi açıdan lokal tedaviler başarısız olmakla birlikte paratiroidektomi sonrası regresyon gösteren KÜA vakaları bildirilmiştir (13). Kalsifik üremik arteriolopati (KÜA), tehlikeli ve ölümcül olabilecek bir bozukluk olup prevalansı % 1,3-4,5'tir (95), mortalitesi yüksektir ve %65 civarındadır (46, 66).

Sekonder hiperparatiroidi ile ilişkili başka bir dermatolojik durum ise kaşıntıdır. Kaşıntı, SDBY'de sık görülmekte olup diyaliz tedavisi ile hastaların şikayetleri geçebilir. Kaşıntısı olan bir hastada çok yüksek PTH seviyesi varsa ve kalsitriol direnci mevcutsa paratiroidektomi gerekebilir. Bu durumla ilişkili olarak paratiroidektomi sonrası kaşıntı şikayeti gerileyen vakalar bildirilmiştir (57).

Renal osteodistrofide neden kaşıntı geliştiğine dair kesin bir konsensüs mevcut olmayıp 2013'te yapılan bir çalışmada ise PTH ile kaşıntı arasında ilişki kurulamamıştır (96).

2.5.2.2.5. Oküler Kalsifikasyon

Gözün hava ile temas eden bölgelerinde CO₂ kaybı olduğu için pH'da artış ve alkalemi sonucu kalsiyum tuzlarının çökmesi için zemin oluşabilir. Konjunktiva ve korneada kalsiyum depozitlerinin birikmesi ile birlikte vasküler inflamasyon olması durumuna kırmızı göz sendromu denir. Bu durum çoğunlukla semptom vermez ve göz muayenesi esnasında tesadüfen saptanır. Kalsiyum depozitlerinin her yerleşiminde yeni bir lezyon gelişir ve daha sonra kaybolur. Kalsiyum tuzu depozitleri beyaz plaklar, küçük noktalar şeklinde gözün lateral veya medial kısımlarında intrapalpebral aralıkta bant benzeri keratopati şeklinde birikir. İnflamasyon ile seyrederek görme keskinliğini azaltabilir (48, 97).

2.5.2.2.6. Hematolojik Etkiler

Yüksek PTH düzeyleri, eritrositlere kalsiyum akışına neden olarak yapılarını değiştirmektedir ve hücre zarı ozmotik frajilitesini arttırmaktadır (98). Bu durum, üremik hastalarda eritrosit yarıömrünün kısalmasını açıklayabilir. Osteodistrofi sonucu kemik iliği fibrozisi ile eritropoezin azaldığını gösteren çalışmalar da vardır (99).

2.5.2.2.7. Nörolojik Etkiler

Paratiroid hormon, düz kas hücresi hariç pek çok hücrede hücre içi kalsiyum miktarını arttırmaktadır. Sitolitik kalsiyum seviyesinde artış hem hücreye kalsiyum girişinin artışı, hem de kalsiyum çıkışının azalması ile olur. PTH, 1-tipi kalsiyum kanallarını aktive eder ve bu kanallar PTH antagonistleri tarafından bloke edilebilir. PTH, bu etkilerini beyin hücrelerinde de yapmakta olup bu durum bu hastalarda görülen anormal elektroensefalogram bulgularını açıklayabilir (100-102).

Periferik nöropati, kronik üreminin sık görülen bir komplikasyonu olup deney hayvanlarında üremi ve PTH'nin motor-sinir iletim hızı ve sinir kalsiyum içeriğine etkisi değerlendirilmiştir. Üremik hayvanlarda ve böbrek hastalığı olmayan ancak PTH almakta olan hayvanlarda periferik sinirlerdeki kalsiyum içeriği artmış olarak gözlenmiştir. Tiroid-paratiroidektomi, üreminin neden olduğu sinir kalsiyum içeriğini düzeltmiştir. PTH verilmekte olan hayvanlarda ise PTH verme işlemi durdurulduğunda sinir hücrelerindeki kalsiyum içeriğinin düzeldiği gözlenmiştir (103).

Periferik sinir kalsiyumundaki artış, motor-sinir iletim hızını azaltmaktadır. Diyabetik olmayan üremik hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, motor-sinir iletim hızının en çok etkilendiği grubun PTH yüksek olan grup olduğu saptanmıştır (104).

2.5.2.3. Sekonder Hiperparatiroidide Medikal Tedavi

Sekonder hiperparatiroidide hedef yüksek serum fosforunu düşürmek, normal değerlerde serum kalsiyumun devamını sağlamak ve anormal PTH düzeylerini düzeltmektir.

KDOQI kılavuzu, diyaliz hastalarında fosfor değerlerinin 3,5 - 5,5 mg/dL arasında tutulmasını önermektedir (48). Bu değer daha sonra KDIGO tarafından 2,5 - 4,5mg/dL olarak revize edilmiştir (13). 2013'te yayınlanan ve diyaliz hastalarında yapılan COSMOS kohortunda, en iyi sağkalımın fosfor düzeyi 4.2mg/dl altında olduğu saptanmıştır (105). Fosforun yüksekliğine karşı yapılabilecekler, diyetle fosfor alımının kısıtlanması, fosfor bağlayıcı verilmesi ve diyaliz ile fosforun uzaklaştırılmasıdır. Fosfor alımını 600-800mg/gün ile sınırlandırmak gerekmektedir ancak bunu diyetle alınan proteini kısıtlayarak sağlamak zordur. Et, balık, süt, peynir, makarna, ekmeğ gibi pek çok besin maddesinde fosfor bulunmaktadır. İşlenmiş gıdalarda inorganik fosfor miktarı oldukça fazladır ve emilimi hızlıdır, bu nedenle kaçınılmalıdır (106). Düşük proteinli diyet verilen KBH hastalarında serum fosforunda ve serum FGF23 seviyelerinde düşme olduğu saptanmıştır (107).

Düşük proteinli diyet, sadece düşük serum fosfor düzeyleri için değil, aynı zamanda asidoz gibi diğer metabolik durumlardan kaçınmak için de önerilmektedir. Beslenme açısından yapılan çalışmalarda, KBH olan hastalarda protein alımı 0,6 g/kg/gün'e kadar güvenle düşürülebilmekte olup yeterli kalori alımı 35 kcal/kg/ideal kütle olarak sağlanmalıdır. Alınan proteinin de %60'ının ise yüksek biyolojik değere sahip olması veya yüksek oranda esansiyel aminoasit içermesi gerekmektedir (108).

İleri evre KBH'de, çok düşük proteinli diyet (0.3g/kg/gün) ile birlikte esansiyel aminoasit tabletleri verilebilir. KBH olan tüm hastalar düşük proteinli diyete uyamamaktadırlar. Bu nedenle yakın takip ve beslenme eğitimi önerilmektedir. Fosfor kısıtlamasının, yakın takip ile malnütrisyon konusunda risk oluşturmadığı saptanmıştır (109). KBH'de, hiperfosfatemide fosfat bağlayıcı ajanların kullanımının kullanılması önerilmektedir (13).

KBH'de kullanılacak fosfat bağlayıcılar tablodadır:

Tablo 5: Kronik Böbrek Hastalığında Kullanılabilen Fosfat Bağlayıcı İlaçlar (40)

İlaç	Form	Kalsiyum içerme	Yüksek Fiyat
Alüminyum Hidroksit	Sıvı, kapsül, tablet	Hayır	Hayır
Kalsiyum Asetat	Kapsül, tablet	Evet	Hayır
Kalsiyum Karbonat	Sıvı, kapsül, tablet, çiğneme tableti	Evet	Hayır
Magnezyum Karbonat/ Kalsiyum Sitrata	Tablet	Düşük	Hayır
Sevelamer-HCl	Tablet	Hayır	Evet
Sevelamer Karbonat	Tablet, toz	Hayır	Evet
Lanthanum Karbonat	Tablet, toz	Hayır	Evet

Bu tedavilerin hepsi fosforu düşürmekte etkindirler. Bütün bu ilaçlar, gastrointestinal sistemde besinlere bağlanmaları için besinlerle birlikte alınmalıdır. Alüminyum hidroksit, güçlü ve ucuz olmasına rağmen iskelet, hematolojik ve nörolojik toksisiteleri nedeniyle 1990'lı yıllardan itibaren kullanılmamaktadır (110).

En ağır alüminyum toksisitesi, alüminyum içeren diyalizat ile diyalize girmekte olan hastalarda gözlenmiştir. Alüminyum bazlı fosfor bağlayıcılar bu risk açısından ikinci plandadır ancak daha güvenli tedaviler mevcut olduğu için bu preparatlardan kaçınılması önerilmektedir (111).

Yüksek dozda kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı kullanımı, kalsiyum yüksekliğine ve pozitif kalsiyum balansına neden olduğu için kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar ortaya çıkmıştır. Sevelamer-HCl, sevelamer karbonat ve lanthanum karbonat kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılarıdır. Evre 3-5 KBH hastalarda sevelamer kullanımının kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, sevelamerin arteriyel kalsifikasyon ilerleyişini azalttığı saptanmıştır (111) ancak bunu başka randomize kontrollü çalışmalar kanıtlanamamıştır (112, 113).

Bazı çalışmalarda tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümün, sevelamer grubunda kalsiyum karbonat grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır (114). Kalsiyum bazlı fosfat düşürücü ve sevelamerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı kullanan grupta daha iyi PTH düşüşü gözlenmiş olmasına rağmen daha fazla vasküler kalsifikasyon olduğu saptanmıştır (78).

Kılavuzlar, arteriyel kalsifikasyon, adinamik kemik hastalığı ve düşük PTH olan hastalarda kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı kullanımının kısıtlanmasını önermektedir. Hiperfosfatemi kontrolünde, fosfat bağlayıcı kullanımını tolere edemeyen hastalarda, fosfat düşürücü diyaliz rejimleri uygulanabilir. Uzun süreli gece diyalizi veya günlük diyaliz (haftada 6 gün) ile standart hemodiyaliz tedavisine göre serum fosforunda belirgin düşme olduğu saptanmıştır (13).

KBH hastalarında, vitamin D düşüklüğüne bağlı olarak düşük serum kalsiyum seviyeleri gözlenir. Kılavuzlar, düşük kalsiyumu olan hastaların aktif D vitamini ve kalsiyum tuzları kullanmasını önermektedir. Diyaliz hastalarında, hipokalseminin tedavisi diyalizat sıvısı ile sağlanır. Hiperkalsemi durumunda kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı ve aktif D vitamini verilmesi kısıtlanmalıdır (13).

KDIGO kılavuzu, PTH değerinin evre 3-5 arasında normal değerlerinde tutulmasını, evre 5D'de ise normal değerinin 2-9 kat üstünde tutulmasını önermektedir (115). Aktif vitamin D reseptör aktivatörleri (VDRA), PTH hedefine ulaşmak için kullanılacak tedavilerin bir tanesidir. Paratiroid bezinde VDRA aktivasyonu ve indirekt yol ile serum kalsiyum seviyesi artırılır. Kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D3), PTH hedeflerini kontrol etmek için kullanılan, doğal VDRA'nın oral veya intravenöz formudur. Klasik yan etkileri gastrointestinal emilimin artmasının sonucu olarak hiperkalsemi ve hiperfosfatemidir. Yakın zamanda dört tane daha vitamin analogu tanımlanmıştır. Bunlar al fakalsidol, dokserkalsiferol, parikalsitol ve oksakalsitrioldür.

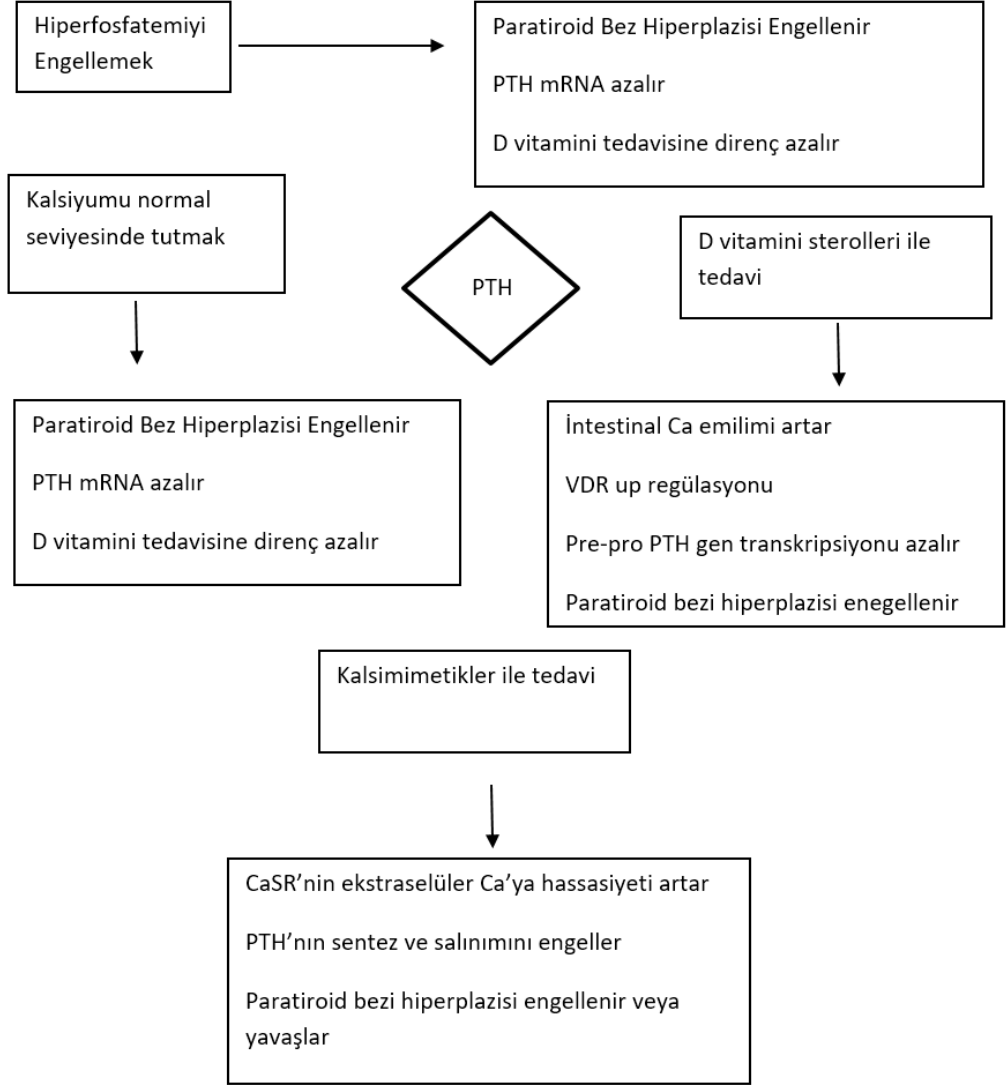
Parikalsitol, yan zincir modifikasyonu ile VDR'nin selektif aktivasyonunu paratiroid bezde sağlar ve intestinal sistemde daha az etkiye neden olur (116). Parikalsitol, oral veya intravenöz olarak diyaliz seansının sonunda verilir. KBH evre 2-5 de PTH baskılanmasında başarılı sonuçlara sahiptir (117).

Sinekalset, klinik olarak mevcut olan tek kalsimimetik olup ekstraselüler kalsiyum artışını taklit eder. Ekstraselüler iyonize kalsiyumun CaSR'ye bağlanmasının oluşturduğu sinyali artırır. Bu sayede intraselüler kalsiyumu artırır ve PTH salımını azaltır. Sinekalset intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini arttırmaz. Sekonder hiperparatiroidide sinekalset kullanımı sadece hemodiyaliz popülasyonunda onaylanmıştır. Başlangıç dozu 30mg/gün oral olup maksimum 180mg/gün'e kadar çıkılabilir. Ana yan etkisi hipokalsemi olup vitamin D analogları ve kalsiyum

replasmanı ile birlikte kullanılır. Hastalar için hipokalsemi açısından kalsiyum değeri takibi önerilir. Sinekalsetin başka çalışmalarda raporlanmış yan etkileri ise bulantı ve kusmadır (118, 119).

Sinekalsetin dezavantajı, persistan/tersiyer hiperparatiroidi durumunda ilaç kesilmesinden sonra PTH düzeyinin tedavi öncesi değerine yükselmesidir (40). VDR aktivasyonunun pleiotropik etkileri, D vitaminin kullanımı konusundaki yaklaşımı değiştirmektedir. Düşük 25-dihidroksi-vitamin D düzeyi (<30 ng/mL) olan KBH ve hemodiyaliz hastalarında PTH düzeyinden bağımsız olarak ergokalsiferol, kolekalsiferol ve kalsifediol (besinden alınan vitamin D) verilmelidir. Nutrisyonel D vitamini eksikliğinin erken tedavisi, sekonder hiperparatiroidi gelişiminde engelleyici olabilir (40).

Şekil 3: Sekonder Hiperparatiroidi Yönetimi (66)



2.5.2.4. Sekonder Hiperparatiroidide Paratiroidektomi Endikasyonları

Yetersiz tedavi, persistan hiperfosfatemi, paratiroid hücre proliferasyonuna yol açan durumlar sekonder hiperparatiroidiye yol açar. Böbrek boyutunda küçülme, serum 1,25-dihidroksivitamin-D3 düzeyinde azalmaya yol açar ve bu da serum fosfatında artışa neden olur. Bu iki durum hipokalsemiye ve hiperparatiroidiye yol açar. Düşük 1,25-dihidroksivitamin-D3 ile D vitamini ve kalsiyum hissedilen reseptör sayısı azalır, fosfat artar ve bu da direkt olarak PTH sekresyonunun artışına yol açar (40).

Sekonder hiperparatiroidide oral kalsitriol, D vitamini analoglarının kullanımı ve kalsimimetik kullanımı ile paratiroidektomi ihtiyacı azalmıştır. Ancak Schneider ve Bartsch tarafından yapılan bir çalışmada, kalsimimetik tedaviden aylar veya yıllar sonra hastaların %32'sinin paratiroidektomiye ihtiyaç duyduğu saptanmıştır (120, 121).

2003 KDOQI kılavuzuna göre sekonder hiperparatiroidide paratiroidektomi endikasyonları şunlardır: (48, 122)

- Ağır hiperparatiroidi (medikal tedaviye yanıt vermeyen hiperkalsemi, hiperfosfatemi, PTH >800 pg/mL olması)
- PTH>500pg/mL iken kalsiflaksi gözlenmesi

2.5.2.5. Sekonder Hiperparatiroidi Ayırıcı Tanısı

Sekonder hiperparatiroidi tanısı konulurken öncelikle ayırıcı tanılar düşünülmelidir. Bu durum ile karışabilecek nedenler şunlardır:

Tablo 6: Sekonder Hiperparatiroidi Ayırıcı Tanısı (30)

<p>Gastrointestinal Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">• Yetersiz Alım <p>-Besin intoleransı -Diyet kısıtlaması -Fitatlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Malabsorbsiyon <p>-Çölyak hastalığı -Pankreas Hastalıkları -İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları -Kistik Fibrozis -Gastrik Bypass Operasyonu -Kortikosteroid Tedavisi -Yaşlanma</p> <p>Vitamin D İlişkili Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">• Yetersiz Güneş Işığı Alımı <p>-Kuzey enlemlerinde olmak -Kültürel Etkiler, Giyinme</p> <ul style="list-style-type: none">• Diyet Kısıtlaması <p>-Katı vejeteryanlık</p> <ul style="list-style-type: none">• Karaciğer, safra yolu hastalığı <p>-Malabsorbsiyon -25-hidroksilaz eksikliği -Safra tuzları</p> <ul style="list-style-type: none">• Antikonvulzan Tedavi <p>-Bozulmuş D vitamini metabolizması</p> <p>Vitamin D eksikliğine Bağlı Rikets veya Osteomalazi</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipofosfatemi	<p>Böbrek Kaynaklı Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">• Kronik Böbrek Hastalığı <p>-Hiperfosfatemi -1-alfa hidroksilaz eksikliği sonucu azalmış 1,25-dihidroksivitamin-D -Paratiroid hormon klerensinin azalması sonucu C-terminal paratiroid hormon birikimi -Paratiroid Hormon Direnci</p> <ul style="list-style-type: none">• Diüretikler• Artmış Natriürez• İdiyopatik Hiperkalsüri <p>Hücre/Doku Aracılıklı Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">• Kemik <p>-Büyüme</p> <p>Genetik</p> <ul style="list-style-type: none">• Psödohipoparatiroidi <p>-Paratiroid hormon reseptörü G proteininde anormal değişiklik, paratiroid hormon direnci Aç Kemik Sendromu Bifosfonat Tedavisi Laktasyon, Laktasyon Sonrası Dönem Metastatik Prostat Kanseri Yumuşak Doku</p> <ul style="list-style-type: none">• Rabdomiyoliz sonucu kalsiyum birikimi, hiperfosfatemi, akut renal yetmezlik• Akut pankreatit• Sepsis• Yanıklar
--	---

2.5.3. Dirençli Hiperparatiroidi ve Tersiyer Hiperparatiroidi

Kronik böbrek hastalığı olan çoğu hastada sekonder hiperparatiroidi gelişir. Hastalığın prevalansı kemik biyopsilerine göre yaklaşık %67'dir ancak kesin prevalans bilgisi yoktur. Bazı yazarlar, KBH olan bütün hastalarda sekonder hiperparatiroidi geliştiğini düşünmektedirler (120).

Sekonder hiperparatiroidisi olan hastaların sadece %5'i paratiroidektomi gerektirir çünkü çoğu hasta farmakolojik olarak D vitamini, kalsimimetik ve/veya diyaliz ile uygun kalsiyum düzeylerinde takip edilmektedirler. Hiperfosfatemi ise uygun diyet ve fosfor bağlayıcı ajanlar ile kontrol edilmektedir (123).

Son 20 yılda, medikal tedavideki yeni seçenekler ile sekonder hiperparatiroidinin tedavisi şekillenmektedir. Diyaliz süresi ile paratiroidektomi ihtiyacı arasında yakın ilişki vardır. Tersiyer hiperparatiroidi, paratiroid dokusunun intrinsik anormal bir değişim sonrasında otonomi kazanması sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla uzun süren sekonder hiperparatiroidinin bir sonucu olup tedaviye rağmen paratiroid hormon süpresyonunun gözlenmemesi ile karakterizedir. CaSR aktivasyonunun bu hastalarda daha az olduğu, PTH salınımı için eşik noktanın daha düşük olduğu ve VDR reseptörlerinin tükendiği gözlenir (124).

Tersiyer hiperparatiroidinin en sık nedeni KBH'dır. Yüksek fosfat, düşük 1,25-dihidroksivitamin-D ve intermittan hipokalsemi ile paratiroid dokuda nodüler hiperplazi gelişir ve bu durum tersiyer hiperparatiroidiye özgüdür (30). Tedavisinde total veya subtotal paratiroidektomi önerilir (125).

Persistan/tersiyer hiperparatiroidinin tedavisi konusunda hala kesin bir uzlaşmaya varılamamıştır. %1,3-%20 oranında paratiroidektomi ile tedavisi yapılır. Bazı yazarlar, paratiroidektominin öncelikli tedavi şekli olması gerektiğini savunmaktadır. Bu tedavi ile hem uzun dönem kalsimimetik kullanımının ekonomik etkilerinden kaçınılması kalıcı çözüm sağladığını ifade etmektedirler (126).

Ektopik PTH üretimi durumunda veya paratiroid bezi harici bir tümörün PTHrP (PTH related peptid) salgılaması durumunda, artmış serum PTH seviyeleri gözlenir. Buna normal veya yüksek kalsiyum düzeyleri eşlik edebilir. PTHrP, parakrin bir faktör olup normal veya malign hücreler tarafından salgılanabilir. PTH'ye benzer şekilde kalsiyum fosfor ve kemik metabolizmasında rol oynayabilir (127).

Sinekalset, CaSR'nin allosterik bir modülatörü olup primer hiperparatiroidide cerrahiye uygun olmayan hastaların ve diyaliz hastalarında gelişen sekonder hiperparatiroidi durumunda endikedir. Sinekalset CaSR'nin ekstraselüler kalsiyum duyarlılığını arttırarak serum PTH, kalsiyum ve inorganik fosfor konsantrasyonlarını düşürür. Bu sayede kalsiyum metabolizma ve kemik metabolizmasının daha iyi kontrol edilmesine olanak sağlar (128).

2.6. Kronik Böbrek Hastalığı ve Osteodistrofi Epidemiyolojisi

Kronik Böbrek Hastalığı, maliyeti yüksek bir hastalık olup, Türk Nefroloji Derneği 2016 verilerine göre Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığı insidansı 2016 yılında 140/1milyondur. Prevalansı 933/1milyon (çocuk hastalar dahil) olup, 2016 verilerine göre 74475 son dönem böbrek yetmezliği hastası vardır (129).

Dünya’da ise 2 milyonun üzerinde insan hemodiyaliz tedavisi almaktadır veya böbrek nakilli hastalardır. Gelişmiş ülkeler, renal replasman tedavisine erişim konusunda Asya ülkelerine göre daha iyi durumda olup gelişmekte olan ülkelerde kronik böbrek hastalığına yönelik veriler yeterli değildir. Bu ülkelerde veriler ve renal replasman tedavisine erişim arttıkça kronik böbrek hastalığı insidansında da artış olduğu saptanmıştır. Endonezya’da bu nedenle son 5 yılda kronik böbrek hastalığı insidansı 2 katına çıkmış, Nepal’de ise son 10 yılda 3 katına çıkmıştır. Sağlık hizmetine erişiminin artışı ve ortalama nüfus yaş ortalamasının artışı ile kronik böbrek hastalığı insidansının daha da artması beklenmektedir (4).

Kronik böbrek hastalığı, dünya çapında büyük bir sağlık problemi olup, 2015 yılında yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığı en sık 12. ölüm nedeni olarak saptanmıştır ve Dünya’da 1,1 milyon ölümden sorumlu tutulmuştur (130).

NIDDK kılavuzuna göre son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en sık ölüm nedeni %38,7 ile aritmi/kardiyak arrest olarak saptanmış olup, bütün ölümlerin yarısından fazlasında kardiyak patolojilerin sorumlu olduğu saptanmıştır (131).

Hastalarda gözlenmekte olan renal osteodistrofi konusunda resmi bir istatistiksel veri olmamakla birlikte 2009’da PubMed veritabanı araştırılarak yapılan bir çalışmada 1701 kemik biyopsisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada osteodistrofi düşünülerek kemik biyopsisi yapılan diyaliz hastalarının %95’inde, diyaliz tedavisi almayan hastaların ise %80’inde osteodistrofi olduğu saptanmıştır (132).

Hastalığın prevalansı, kemik biyopsileri yapılan başka bir çalışmaya göre ise yaklaşık %67’dir (123). Kalsifik üremik arteriolopati (KÜA), morbidite ve mortalitesi yüksek bir durum olup prevalansı % 1,3-4,5’tir (95).

Kronik böbrek hastalığının kardiyovasküler komplikasyonları vardır. Bu açıdan kronik böbrek hastalığının kardiyovasküler epidemiyolojisine yönelik olarak

İngiltere’de yapılan NEOERICA çalışmasında, kayıtlı sistem üzerinden hesaplamalar yapılarak kronik böbrek hastalığının kardiyovasküler komorbidite sıklığı hesaplanmıştır. Bu çalışmada evre 3, 4 ve 5 KBH olan hastalarda iskemik kalp hastalığı prevalansı %25 olarak saptanmış olup KBH olmayan hastalara göre sıklığı iki katıdır. Aynı risk artışının konjestif kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık için de mevcut olduğu gösterilmiştir (133, 134).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne 2011-2017 yıllarında başvuran evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği olan, 18 yaş üstü, transtorasik ekokardiyografi çekilen hastalar alınmıştır. Gerekli laboratuvar parametreleri olmayan, ekokardiyografi yapılmamış olan, gebe olan ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Etik kurul onayı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınmıştır. (Etik Kurul Protokol kodu: 2018-60-28/02)

3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya 142 kadın, 158 erkek olmak üzere toplam 300 hasta alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, glukoz, parathormon, kalsiyum, fosfor, üre, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, magnezyum, ürik asit, albümin, ALT, AST, total protein, ferritin, 25-dihidroksivitamin D düzeyi, beyaz küre sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı, platelet sayısı ve CRP değerleri kaydedilmiştir. Ekokardiyografik bulgulardan aort akım hızı, pulmoner ven akım hızı, edz, pulmoner arter basıncı, sol ventrikül end diyastolik boyutu, sol ventrikül end sistolik boyutu, asendan aort genişliği, septum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı, sol atriyum boyutu, aort anülüs çapı ve ejeksiyon fraksiyonu ölçülmüştür. Kapak yetmezliği, kalsifikasyonu olan, duvar hipokinezi saptanan hastalar bu bakımdan kaydedilmiştir. DM olup olmadığı, renal osteodistrofi açısından ilaç kullanıp kullanmadığı, ek hastalığı olup olmadığı kaydedilmiştir. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülüne göre eGFR değerleri hesaplanmıştır. $eGFR = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{yaş} \times 1.018 [kadın\ ise] \times 1.159 [siyah\ ırk\ ise]$

Diyabet, açlık kan şekeri >126 mg/dL, 2. Saat tokluk kan şekeri >200 mg/dL olan veya HbA1c değeri >%6,5 olan hastalar veya daha önceden diyabet tanısı almış olan hastalar olarak tanımlandı.

Hastalar, KDIGO rehberine (13) uygun olarak kan tablosuna göre renal osteodistrofisi olan hastalar ve renal osteodistrofisi olmayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalar daha sonra renal osteodistrofinin kardiyak etkileri açısından araştırılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Renal osteodistrofiye eşlik eden biyokimyasal parametreler de kaydedildi ve ekokardiyografik bulgular ile ilişkisi değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 19.0 programında değerlendirilmiştir. Çalışmaya ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle; nitel değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Başlangıç Demografik Bilgiler ve Laboratuvar Bulguları

Kronik böbrek yetmezliği tanısı almış ve ekokardiyografisi mevcut olan 942 hasta tarandı. Verileri uygun olan 300 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %47,3'ü (n=142) kadındı ve çalışmadaki hastaların yaş ortalaması $67,15 \pm 11,64$ idi. Hastaların %41'i (n=123) evre 3, %59'u (n=177) evre 4 idi. Hastalar %45,7 (n=137) DM hastalarından oluşmaktaydı.

4.2. Renal Osteodistrofisi Olan Hastalarda Ekokardiyografi Bulguları

Hastalar, osteodistrofisi olan grup ile osteodistrofisi olmayan grup kardiyak parametreler açısından karşılaştırıldığında osteodistrofik grupta pulmoner arter basıncı ($p=0,016$) ve aort akım hızı ($p=0,001$) anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Osteodistrofi durumu ile aort yetmezliği ($p=0,154$), triküspit yetmezliği ($p=0,912$), mitral yetmezlik ($p=0,196$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Osteodistrofi durumu ile hipokinezi ($p=0,852$), sağ kalp yetmezliği ($p=0,527$), sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ($p=0,564$) açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bakılan diğer parametreler açısından anlamlı ilişki saptanmadı, bu parametreler tablo 7'de belirtilmiştir:

Tablo 7: Renal Osteodistrofiye Göre Ekokardiyografik Bulgular

Parametre	Birim	Osteodistrofi + Grup Ortalama Değer	Osteodistrofi – Grup Ortalama değer	p değeri
Aort Akım Hızı	m/s	1,48 ± 0,32	1,29 ± 0,35	<0,001*
Pulmoner Ven Akım Hızı	m/s	0,84 ± 0,13	0,84 ± 0,14	0,700
Edz	ms	241,05 ± 80,44	224,15 ± 56,07	0,453
Pulmoner Arter Basıncı	mmHg	41,16 ± 13,68	35,58 ± 13,52	0,016*
LVEDD	cm	4,99 ± 0,61	4,85 ± 0,43	0,241
LVESD	cm	3,39 ± 1,55	3,18 ± 0,53	0,646
Asendan Aort Çapı	cm	3,66 ± 0,48	3,79 ± 0,54	0,348
Septum Kalınlığı	cm	1,24 ± 0,21	1,2 ± 0,19	0,093
Posterior Duvar Kalınlığı	cm	1,17 ± 0,16	1,1 ± 0,14	0,282
Sol Atriyum Boyutu	cm	4,19 ± 0,55	4,14 ± 0,51	0,587
Aort Anülüs Çapı	cm	2,54 ± 0,48	2,62 ± 0,39	0,167
Ejeksiyon Fraksiyonu	%	51,68 ± 10,70	53,90 ± 10,50	0,066

4.3. Renal Osteodistrofisi Olan Hastalarda Laboratuvar Bulguları ve Diğer Değişkenler

Osteodistrofisi olan grup ile osteodistrofisi olmayan grup biyokimyasal parametreler ve diğer değişkenler açısından karşılaştırıldı. Yaş, glukoz, parathormon, kalsiyum, fosfor, üre, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, magnezyum, ürik asit, albümin, ALT, AST, total protein, ferritin, 25-dihidroksivitamin-D düzeyi, beyaz küre sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı, platelet sayısı ve CRP değerleri ile osteodistrofi durumu karşılaştırıldı.

Bu parametreler iki grup arasında karşılaştırıldığında üre (p=0,011) ve ürik asit (p=0,016) değerlerinin osteodistrofik grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu, eGFR (p=0,026) değerinin ise daha düşük olduğu saptandı. Diabetes mellitus (p=0,162), yaş (p=0,713) ve bakılan diğer parametreler açısından osteodistrofi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastalarda bakılan parametreler tablo 8’de belirtilmiştir:

Tablo 8: Renal Osteodistrofiye Göre Kan Parametreleri Dağılımı

Parametre	Birim	Osteodistrofi + Grup Ortalama Değer	Osteodistrofi – Grup Ortalama değer	p değeri
Yaş	sayı	67,06 ± 11,8	67,6 ± 11,29	0,713
Glukoz	mg/dl	147,02 ± 79,67	130,57 ± 52,96	0,465
Kalsiyum	mg/dl	9,08 ± 0,90	9,20 ± 0,075	0,194
Fosfor	mg/dl	4,01 ± 1,02	3,70 ± 0,89	0,071
Üre	mg/dl	92,35 ± 44,33	78,85 ± 43,05	0,011*
Kreatinin	mg/dl	2,28 ± 0,75	2,09 ± 0,69	0,062
eGFR	ml/dk	28,07 ± 10,64	32,46 ± 13,14	0,026*
Sodyum	mmol/L	138,48 ± 4,43	139,31 ± 3,38	0,365
Potasyum	mmol/L	4,66 ± 0,70	4,75 ± 0,58	0,345
Magnezyum	mg/dl	2,07 ± 0,34	2,13 ± 0,29	0,195
Ürik asit	mg/dl	7,77 ± 2,08	7,00 ± 2,69	0,016*
Albümin	g/dl	3,74 ± 0,67	3,86 ± 0,73	0,144
ALT	U/L	23,05 ± 37,58	21,32 ± 17,49	0,108
AST	U/L	23,40 ± 17,02	24,26 ± 26,06	0,999
Total protein	g/dl	6,80 ± 0,86	6,85 ± 0,90	0,559
Derritin	ng/ml	227,03 ± 325,01	217,97 ± 321,15	0,585
25-dihidroksivitamin D	ng/ml	17,69 ± 10,74	24,66 ± 13,66	0,112
Beyaz Küre Sayısı	µL	8969,87 ± 3124,53	9368,85 ± 7975,84	0,145
Hemoglobin	µL	11,04 ± 1,70	10,97 ± 1,77	0,828
Nötrofil Sayısı	µL	6356,06 ± 2978,74	8260,65 ± 18059,20	0,129
Platelet Sayısı	µL	247146,44 ± 107469,67	255065,57 ± 123461,85	0,935

4.4. Parathormon Düzeyi ile Ekokardiyografi Bulguları

Hastaların ölçülen parathormon düzeyi ile ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldı. Parathormon düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$) ve parathormon düzeyi yüksek olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük olduğu gözlemlendi. AV (aort akım hızı) için de PTH değeri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p=0,001$). PTH yüksek hastalarda daha yüksek aort akım hızı olduğu saptandı. Ekokardiyografik olarak ölçülen diğer parametreler ile PTH arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

4.5. Kalsiyum Düzeyi ile Ekokardiyografi Bulguları

Hastaların ölçülen kalsiyum düzeyi ile ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldığında kalsiyum değeri ile aort akım hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,041$). Ölçülen diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi.

4.6. Fosfor Düzeyi ile Ekokardiyografi Bulguları

Hastaların ölçülen fosfor düzeyi ile ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldı. Fosfor değeri ejeksiyon fraksiyonu ($p=0,027$), aort anülüs çapı ($p=0,012$) ve asendan aort çapı ($p=0,003$) açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ekokardiyografik olarak ölçülen diğer parametreler ile fosfor arasında başka anlamlı ilişki saptanmadı.

4.7. Kalsiyum-Fosfor Çarpımı ile Ekokardiyografi Bulguları

Hastaların ölçülen kalsiyum-fosfor çarpımı ile ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldığında bu değer ile Aort anülüs çapı ($p=0,012$) ve asendan aort çapı ($p=0,009$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi. Bu çarpımın yüksek olduğu hastalarda daha düşük aort çapı olduğu görüldü. Ekokardiyografik olarak ölçülen diğer parametreler ile kalsiyum-fosfor çarpımı açısından anlamlı ilişki gözlenmedi.

4.8. Bakılan Diğer Parametreler ile Ekokardiyografi Bulguları

Hastalarda bakılan glukoz, üre, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, magnezyum, ürik asit, albümin, ALT, AST, total protein, ferritin, 25-dihidroksivitamin-D düzeyi, beyaz küre sayısı, hemoglobin, nötrofil sayısı, platelet sayısı ve CRP değerleri ile ekokardiyografik bulgular karşılaştırıldığında ürik asit değeri ($p=0,025$), kreatinin değeri ($p=0,006$) ve ferritin ($p=0,017$) ile ejeksiyon fraksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı. Bu değerlerin daha yüksek olduğu hastalarda daha düşük ejeksiyon fraksiyonu olduğu saptandı. Albümin değeri yüksek olan hastalarda ise ejeksiyon fraksiyonunun ($p=0,001$) daha yüksek olduğu gözlemlendi.



5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığına pek çok morbidite eşlik eder ve çeşitli komplikasyonlarla birlikte görülür. Kalp kapak hastalığı, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Kalp kapak hastalığı ile kronik böbrek hastalığı arasında patofizyolojik bir ilişki vardır ve pek çok klinik çalışmada bu ilişki değerlendirilmiştir (135). Bizim çalışmamızda da aort kapak patolojileriyle renal osteodistrofi ilişkisi kurulmuştur.

Kalp kapak kalsifikasyonu ile vasküler kalsifikasyon gelişimi birbirine benzemektedir. İlk adımda LDL (düşük dansiteli lipoprotein) lipitinin endotel hücrelerinde birikimi ve inflamatuvar hücrelerin plak içine girmesi gerçekleşir. Daha sonra fibrosa ve spongiosa tabakasının altına ilerleyerek kalsiyum fosfor kompleksinin gelişimine zemin hazırlar (136, 137). Bu durumun gelişiminde hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, diabetes mellitus, yaş gibi beklenen risk faktörlerinin yanında anemi, üremik toksinler, elektrolit bozuklukları, oksidatif stres ve inflamasyon gibi diğer risk faktörleri de rol oynar. Bu durumun kronik böbrek hastalığı ile bir başka ilişkisi ise bu hasta grubunda diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi standart risk faktörü parametrelerinin normal popülasyona göre daha yüksek olmasıdır (136). Çalışmamızda değerlendirilen kronik böbrek hastalarında %45,7 ile yüksek bir oranda diabetes mellitus bulunmaktaydı.

Çalışmamızda, renal osteodistrofisi olan hastalarda pulmoner arter basıncının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Pulmoner kalsifikasyon, pulmoner fibrozise neden olabilmektedir (48), bu nedenle renal osteodistrofinin pulmoner hipertansiyona neden olabileceği düşünülmüştür.

Literatür bu ilişki açısından tarandığında 102 adet diyalize giren hastada prospektif olarak yapılan bir çalışmada, sekonder hiperparatiroidisi olan KBH hastalarında daha yüksek PAB olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, kullanılmakta olan aktif D vitamini dozu ve hemodiyalize girme süresi de PAB ile ilişkili diğer parametreler olarak bulunmuştur (138).

190 hastada yapılan başka bir çalışmada, evre 1 den evre 4e kadar KBH olan proteinürlü hastalarda ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu ve pulmoner arter

basıncı bakılmıştır. Yaş, ejeksiyon fraksiyonu ve sekonder hiperparatiroidi bu hastalarda pulmoner hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur (139).

Prospektif olarak 116 hastanın takip edildiği başka bir çalışmada ise, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar ve transplante böbreği olan hastalarda pulmoner hipertansiyon araştırılmıştır. Bu çalışmada sekonder hiperparatiroidi ile pulmoner hipertansiyon ilişkisi saptanmamıştır. Bu çalışmada, hemodinamik parametrelerle pulmoner hipertansiyon ilişkisi sadece yaş ve hemoglobin değeri ile kurulmuştur. Pulmoner hipertansiyonu olan hemodiyaliz hastalarının pulmoner hipertansiyonu olmayan diyaliz hastaları grubuna göre daha yaşlı olduğu gözlenmiştir. Böbrek nakli olan hastalarda pulmoner hipertansiyon ile daha düşük hemoglobin değeri ilişkili olarak saptanmıştır (140). Bu çalışmada evre 5 hastalar çalışmaya alınmıştır ancak bizim araştırmamızda bu hastalar dışlanmıştır ve bu durum veriler arasındaki farkı açıklayabilir.

Çalışmamızda osteodistrofisi olan hastalarda daha yüksek ürik asit olduğu saptanmıştır. Pulmoner hipertansiyon hastalarında ürik asit yüksekliğinin olması sık gözlenen bir durum olup bu hastaların %80'inde artmış ürik asit düzeyi vardır (150). Doku hipoksisine sekonder ksantin oksidoredüktaz aktivitesi artar ve bu da ürik asitin artışına neden olur. Çalışmamızda osteodistrofisi olan hastalarda bu durumla uyumlu olarak daha yüksek ürik asit ve daha yüksek pulmoner arter basıncı olduğu saptanmıştır (141).

Ürik asitin 1-alfa hidroksilazı inhibe ederek D vitamini homeostazını ve kalsiyum metabolizmasını etkileyebileceği hem hayvansal deneylerde hem de gut hastalarında saptanmıştır (142). Bu açıdan yüksek ürik asit düzeyi olan hastalarda renal osteodistrofi kliniğinin daha belirgin hale gelebileceği hipotezi kurulabilir.

Pulmoner hipertansiyon ile ilişkili daha önce yapılan üç adet çalışmaya daha baktığımızda ilk çalışmada evre 1-4 arasında KBH olan 190 hastada pulmoner hipertansiyon sıklığına ve eşlik eden biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Hastaların %35,9'unda pulmoner hipertansiyon olduğu (PAB>35mmhg) saptanmış olup bu grubun diğer gruba göre daha yaşlı olduğu, daha düşük ejeksiyon fraksiyonuna, daha düşük hemoglobin değerlerine ve daha yüksek paratiroid hormon düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Diğer parametrelerde ise anlamlı fark bulunmamıştır (139).

İkinci çalışma ise KBH evre 5 periton diyalizi hastaları ile yapılmıştır. 180 hastanın 60'ında pulmoner hipertansiyon olduğu gözlenmiştir. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda daha yüksek CRP olduğu saptanmıştır ancak parathormon düzeyi konusunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir (143).

Üçüncü bir çalışmada ise evre 5 hemodiyaliz hastalarında hastalarında FGF23, fosfor, kalsiyum ve parathormon bakılmıştır. FGF23 ile sol ventrikül hipertrofisi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ve FGF23 yüksekliği ile parathormon yüksekliğinin birlikte seyrettiği saptanmıştır. Bu hastalarda pulmoner arter basıncı ile FGF23 arasında veya parathormon ile ilişki kurulamamıştır (144).

Bu üç çalışmayı ve bizim çalışmamızı birlikte değerlendirecek olursak evre 1'den 4'e kadar olan KBH hastalarında renal osteodistrofi ile pulmoner hipertansiyon arasında ilişki kurulabilmekte olup evre 5 hastalarda bu ilişkiden söz edilememektedir. Evre 5 hastalar ile daha önceki evrelerdeki hastalar arasında gözlenen bu fark, alfa-klothonun pulmoner oksidatif strese koruyucu etkisine sekonder olarak düşünülebilir (145). KBH evresinin ilerlemesi ile böbreğin alfa-klotho salgılama yeteneğinde azalma olması beklenir (146). Alfa-klothonun azaldığı başka bir durum ise kalsiyum metabolizmasının bozukluğudur (147). Böbrek, alfa-klotho için asıl üretim yeri olup nefron sayısında ve GFR'de düşme olması durumunda kandaki alfa-klotho düzeylerinin düşmesi beklenmektedir. Böylece son dönem böbrek hastalığında düşük alfa-klotho, yüksek FGF23, hiperfosfatem, vasküler kalsifikasyon, sol ventrikül hipertrofisi, kemik hastalığı, erken yaşlanma ve yüksek mortalitenin gelişmesi gözlenmiş olup bu durumun asıl sorumlusunun alfa-klotho eksikliği olduğu ihtimali üzerinde çalışmalar devam etmektedir. FGF23 ile alfa-klothonun etkileşimi açısından da pek çok hipotez mevcuttur (148). Bu duruma bağlı olarak renal osteodistrofide alfa-klotho düşüklüğü nedeniyle renal osteodistrofisi olan evre 2-4 hastalarda pulmoner arter basıncının daha yüksek olması beklenebilir.

Çalışmamızda renal osteodistrofisi olan hastalarda daha yüksek aortik akım hızı olduğu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Aort akım hızının artışı, aortik stenoz ile ilişkili olup >5m/s olan aort akım hızı, çok şiddetli aortik stenozunu göstermektedir (149).

Kalsifik aort kapakçık hastalığı (CAVD), aort kapakçıklarında fibrozis ve kalsifikasyon ile karakterize bir durumdur. Hastalık, aort kapağında skleroz ile başlar.

Daha sonra kapakçıklar kalınlaşarak mikrokalsifikasyon gelişir ancak bu aşamada sol ventrikül akımında engellenme olmaz. İlerleyici kalsifikasyon ve fibrozis sol ventrikül akımında obstrüksiyona neden olur ve klinik aort stenozu gelişir. Bu durum, ateroskleroza benzese de ateroskerozdan farklı olarak bilinen efektif bir medikal tedavisi bulunmamaktadır (150). Bu açıdan yapılan geniş ve randomize kontrollü bir çalışmada lipid düşürücü tedavinin aort stenozunun gelişmesinin engellenmesinde faydasız olduğu gösterilmiştir (151).

Primer hiperparatiroidi ile aort kapak kalsifikasyonu daha önceden ilişkili olarak bulunmuştur (152). Ayaktan başvuran 1938 yaşlı bireyin çalışmaya alındığı bir kohort çalışmasında fosfor, PTH, 25-hidroksivitamin-D ile aort kapak sklerozu, mitral kapak kalsifikasyonu ve aort anülüs kalsifikasyonu bakılmıştır. Bu çalışmada 1992-1993 tarihlerinde başvuran hastaların kayıtları değerlendirilmiş ve dondurulmuş kanları çalışılmıştır. Yüksek fosfat seviyeleri ile aort kapak sklerozu ve mitral anüler kalsifikasyon ilişkisi bu çalışmada anlamlı olarak bulunmuştur (150).

Bu çalışmanın diğer çalışmalardan farkı ise KBH öyküsü olmayan hastalarda çalışılmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise mitral anüler kalsifikasyon ile fosfor ilişkisi kurulamamış olup aort çapındaki daralma ile fosfor ilişkisi bu durumla uyumlu olarak bulunmuştur. KBH ile mitral anüler kalsifikasyon ilişkisi 2006'da yapılan bir çalışmada gösterilmiş olup bu hastaların %9,3'ünde kapak kalsifikasyonu olduğu gözlenmiştir (153). PTH (parathormon) yüksekliği, hiperfosfatemi gibi çeşitli elektrolit bozuklukları, D vitamini eksikliği gibi pek çok faktör kapakçık kalsifikasyonunda etkili olarak saptanmıştır (154, 155). Bunların içinde en önemlisi hiperfosfatemidir ve kötü prognoz ile ilişkilidir (156). 6814 hastanın alındığı MESA isimli bir çalışmada, serum fosfor yüksekliği ile aort kapak kalsifikasyonu ilişkili bulunmuştur (156). Kalp kapak hastalığında yüksek fosfat konsantrasyonları ile aort ve mitral kapak kalsifikasyonu ilişkisi başka çalışmalarda da gözlenmiştir (157, 158). Bizim çalışmamızda da fosfor değeri ve kalsiyum-fosfor çarpımı, aort darlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda aynı zamanda parathormon yüksekliği de aort darlığı ile ilişkili bulunmuştur ancak MESA çalışmasında parathormon ile ilişki saptanmayarak aktif D vitamini tedavisi kullanıyor olmak ilişkili olarak bulunmuştur. Hiperparatiroidinin aort kalsifikasyonu ile ilişkisinin bulunduğunu ancak elektrolitlerin ilişkisinin olmadığını gösteren farklı çalışmalar da vardır (159, 160).

Hiperparatiroidinin kardiyak ilişkisi ile ilgili Walker ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, hiperparatiroidisi olan hastalarda sol ventrikül boyutunda, diyastolik disfonksiyonda veya valvüler kalsifikasyonda anlamlı fark saptanmamıştır (161). Bizim alışmamızda da bu parametreler için anlamlı fark saptanmamıştır.

2008 de hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, kemik turnover, kalsiyum metabolizması ve vasküler kalsifikasyon ilişkisi araştırılmıştır. Kabul eden 34 hastaya kemik biyopsisi yapılmış, kardiyak vasküler hastalıklar koroner tomografi kullanılarak taranmış ve Agatston skorlaması kullanılmıştır. Bu hastalara aynı zamanda biyokimyasal tetkikler yapılmıştır. Çalışma sonucunda kalsiyum, yaş ve diyalizde geçen süre vasküler kalsifikasyon ile ilişkili bulunmuş, ancak kemik turnover ile ilişkili bulunmamıştır (162).

KBH olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında kalsiyum-fosfor çarpımının 42'nin üzerinde olması aort yetmezliği ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 72 hastaya bakılmış olup ortalama kalsiyum-fosfor çarpım değeri $50.44 \pm 17.78 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ olarak saptanmıştır. Bulunan bu değer yaş, cinsiyet, albümin, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığına sahip olma ve serum kreatinin değerlerine göre risk durumu hesaplanıp izole edilerek bulunmuştur ve $p=0,025$ 'tir (163). Bizim alışmamızda ise aort anülüs çapının ve asendan aorta çapının, kalsiyum-fosfor çarpımı yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu açıdan bakıldığında kalsiyum-fosfor çarpımının yüksek olması, asendan aort çapı açısından anlamlı bir parametre olarak kabul edilebilir ve bu hastaların aort patolojileri açısından araştırılması gerektiğini gösterebilir.

Periton diyalizi almakta olan 207 hasta ile in'de 2015'te yapılan bir çalışmada, koroner arter kalsifikasyonu için hiperfosfatemi, bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. 6 aydan uzun süredir periton diyalizi almakta olan hastaların vasküler kalsifikasyonu, çok kesitli tomografi ile CaCS (Agatston kalsifikasyon skoru) belirlenmiş ve ortalama 33 ay takip edilmişlerdir. Hızlı, orta ve yavaş progresyon olarak 3 grupta hastalar takip edilmiş ve sonuçta hızlı grupta daha yüksek CRP, daha yüksek yaş, daha yüksek bazal kreatinin, daha yüksek CaCS, daha yüksek fosfor olduğu gözlenmiştir (164). Bizim alışmamızda kardiyak fonksiyon değerlendirmesi transtorasik ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu bakılarak yapılmış olup yüksek fosfor düzeyi ile düşük ejeksiyon fraksiyonu ilişkisi olduğu gözlenmiştir. Bu

çalışmayla uyumlu olarak kreatinin yüksekliği ile ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiş olsa da, diğer parametrelerde bizim çalışmamızda anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu farklar çalışma yöntemi ve hastaların değerlendirilme yönteminden (Bilgisayarlı tomografi veya ekokardiyografi) kaynaklı olabileceği gibi, bir grubun periton diyalizi alıyor olması, diğer grubun ise renal replasman tedavisi almamakta olan evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olan hastalardan oluşmasından kaynaklı olabilir.

Distrofik kalsifikasyon, fosfor ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini açıklayabilme ihtimali olan bir mekanizmadır. FGF23 geninde delesyon olan hayvan modellerinde diyet fosfor kısıtlaması ile birlikte arterioskleroz ve ektopik kardiyak kalsifikasyonda düzelme olduğu gözlenmiştir (165, 166). In vitro çalışmalarda, düz kas kültürlerinde hiperfosfateminin osteojenik dönüşüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (167). Düz kas hücrelerinde, sodyum bağımlı fosfor taşıyıcısı Pit-1'in osteopontin, CBFA1 gibi osteojenik markerların arttığı görülmüş olup bu markerların aynı zamanda kalsifiye aort kapakçık biyopsilerinde de artmış olduğu saptanmıştır (168). Çalışmamızda yüksek fosforu olan hastalarda daha düşük ejeksiyonu fraksiyonu olduğu gözlenmiştir. Bu mekanizmalar, fosfora bağlı olarak gelişen kardiyak fonksiyon bozukluğunu açıklayabilir.

Çalışmamızda serum ürik asit düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu konuda Japonya'da 738 hastayı değerlendiren bir çalışmada serum ürik asit düzeyi ile sol ventrikül boyutu ve BNP düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ürik asit düzeyi ile ejeksiyon fraksiyonu da değerlendirilmiş ve ürik asiti yüksek olan hastalarda daha düşük ejeksiyon fraksiyonu olduğu gözlenmiştir. Diüretik kullanımı istatistiksel modelde değerlendirildiğinde ve diüretiğe sekonder ürik asit yüksekliği olduğu düşünülerek yeniden hesaplandığında ise ürik asitin istatistiksel anlamı kaybolmuştur (169). Bu nedenle ürik asitin ejeksiyon fraksiyonuna direkt etkisinden çok konjestif kalp hastalığı açısından risk belirteci olarak kullanımı daha uygun olacaktır.

Çalışmamızda hipoalbüminemi ile daha düşük ejeksiyon fraksiyonu ilişkili bulunmuştur. Bakılan diğer parametrelerde ise anlamlı fark gözlenmemiştir. Albümin, 79 kDa (kilodalton) boyutunda bir protein olup kandaki serumu oluşturan proteinlerin en önemlilerindendir (15). Malnütrisyon, inflamasyon, renal kayıp, karaciğer hastalığı,

gastrointestinal sistemden kayıp, artmış damar geçirgenliği, artmış katabolizma gibi pek çok faktör hipoalbuminemi ile ilişkilidir. Albuminin kolloid ozmotik etkisinin yanında antienflamatuar, antioksidan, antikoagulan ve antiplatelet agregasyon etkileri ile aynı zamanda modifiye edilebilen bir risk faktörü olduğu görüşü vardır (170).

Hipoalbuminemi, koroner arter hastalığı olan hastalarda güçlü bir prognostik faktördür (171). 734 hastanın takip edildiği prospektif bir çalışmada hastalar stabil koroner hastalığı olanlardan seçilmiştir ve 18 ay takip edilmiştir. Hipoalbuminemi, bağımsız olarak genel ve kardiyak mortaliteyi tahmin etmede başarılı olarak bulunmuştur. Ejeksiyon fraksiyonu, vücut kitle indeksi, karaciğer fonksiyon testi ve CRP ye göre düzenlenerek istatistiksel analiz tekrarlandığında bile sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmiştir (172).

2860 hastanın 7,4 yıl takibiyle yapılan başka bir çalışmada da koroner anjiyoplasti sonrası risk faktörleri düzeltmesi yapıldıktan sonra majör kardiyovasküler olay gelişimi ile hipoalbuminemi ilişkili bulunmuştur (173). Kronik böbrek hastalığında hipoalbuminemi gözlenmekte olup KBH olan hastalarda hipoalbuminemi ve kardiyak etkileriyle yapılan çok fazla çalışma yoktur. Güncel bilgiler ışığında hem kardiyak hem renal etkiler açısından hipoalbuminemiye dikkat edilmeli, mümkünse hipoalbuminemiye neden olan etken düzeltilmelidir.

KDOQI kılavuzu, hemodiyaliz başlanan bütün hastalarda, hastalar diyaliz başlangıcından 1-3 ay sonra kuru ağırlığına ulaştığında ve bundan sonraki 3 yılda bir kontrol amaçlı ekokardiyografi çekilmesini önermektedir (174). KDIGO kılavuzu ise evre 3'ten itibaren KBH hastalarında lateral abdominal direkt grafi ile vasküler kalsifikasyon taraması yapılmasını, eğer diyagnostik açıdan yetersiz gelirse ekokardiyografi yapılmasını önermektedir (2).

Çalışmamızda saptanan bütün bu bulgular neticesinde evre 3-4 renal osteodistrofisi olan, ürik asit yüksekliği olan hastaların kardiyak fonksiyonlar ve pulmoner arter basıncının değerlendirilmesi amacıyla yıllık ekokardiyografisinin yapılmasını önermekteyiz. Erken tanı ile kardiyak komplikasyonlar ilerlemeden tedavisinin yapılmasını sağlamak gereklidir. Bu açıdan kalsiyum metabolizmasının uygun tedaviler ile düzeltilmesi, dinamik kemik hastalığından kaçınılması ile hastaların mortalitesinden sorumlu en önemli faktör olan kardiyak patolojilerin etkisini azaltmak hedeflenmelidir.

6. SONUÇ

Kronik böbrek hastalığında kalsiyum kemik metabolizmasının kontrolü vasküler ve ekstravasküler kalsifikasyonlar açısından önemlidir. Yapılan çalışma sonucunda renal osteodistrofi ile aort patolojileri ve pulmoner arter basıncı arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Bakılan kalsiyum, fosfor ve ürik asit gibi diğer değerler de kardiyak fonksiyon açısından önemlidir ve bize yol göstermektedir. Sonuç olarak renal osteodistrofi ile kardiyak parametrelerin birbirini etkileyebildiği saptanmıştır. Bu açıdan bakıldığında hastaların ekokardiyografik değerlendirmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bütün bu veriler değerlendirildikten sonra renal osteodistrofisi olan evre 3-4 KBY hastalara yıllık ekokardiyografi çekilmesi tarafımızca önerilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2012 [Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf].
2. KDIGO. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder 2017 [Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>].
3. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004;24(3):209-16.
4. Eggers PW. Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2011;20(3).
5. Jin R, Grunkemeier GL, Brown JR, Furnary AP. Estimated glomerular filtration rate and renal function. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):1-3.
6. Vujičić Bi, Turk T, Crnčević-Orlić Ze, Đorđević G, Rački S. Diabetic Nephropathy. *Pathophysiology and Complications of Diabetes Mellitus*2012.
7. Hart PD, Bakris GL. Hypertensive nephropathy: prevention and treatment recommendations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2010;11(16):2675-86.
8. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003;16(2):101-5.
9. ephrology MSo. Complications of chronic kidney disease, co-management of CKD 2011 [Available from: http://www.mims-cpd.com.my/Portals/0/CKD_module3_LO.pdf].
10. Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):1088-100.
11. Bansal N, Lin F, Vittinghoff E, Peralta C, Lima J, Kramer H, et al. Estimated GFR and Subsequent Higher Left Ventricular Mass in Young and Middle-Aged Adults With Normal Kidney Function: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):227-34.

12. Zhou C, Wang F, Wang JW, Zhang LX, Zhao MH. Mineral and Bone Disorder and Its Association with Cardiovascular Parameters in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(19):2275-80.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130.
14. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e84943.
15. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004;17(6):432-7.
16. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(2):307-17.
17. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:2048004016677687.
18. Potts JT. Disease of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. 2008:2377-96.
19. Kotchen TA. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed., volume 2*, 2015. McGraw Hill Education.
20. D'amour P, R  kel As, Brossard J-H, Rousseau L, Albert C, Cantor TJJJoCE, et al. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH (1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. 2006;91(1):283-9.
21. Brown EMJBp, endocrinology rC, metabolism. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. 2013;27(3):333-43.
22. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol*. 2005;187(3):311-25.
23. Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, a uremic toxin. *Semin Dial*. 2009;22(4):363-8.

24. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(1):78-113.
25. Isaia G, Marchese L, Marchetti M, D'Amelio P, Fornelli G. Parathyroid Hormone Secretion and Action. In: Gasparri G, Palestini N, Camandona M, editors. *Primary, Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: Diagnostic and Therapeutic Updates.* Milano: Springer Milan; 2016. p. 21-8.
26. Masi L, Brandi ML. Molecular, biochemical and cellular biology of PTH anabolic action. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(8 Suppl):37-40.
27. Talmage RV, Mobley HT. Calcium homeostasis: reassessment of the actions of parathyroid hormone. *Gen Comp Endocrinol.* 2008;156(1):1-8.
28. Akerstrom G, Hellman P, Hessman O, Segersten U, Westin G. Parathyroid glands in calcium regulation and human disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1040:53-8.
29. Limone PP, Deandrea M, Gamarra E, Garino F, Grassi A, Magliona G, et al. Etiology and Pathogenesis of Primary Hyperparathyroidism and Hypercalcemias. *Primary, Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism:* Springer; 2016. p. 41-55.
30. Fraser WDJTL. *Hyperparathyroidism.* 2009;374(9684):145-58.
31. Walker MD, Rubin M, Silverberg SJJJoCD. Nontraditional manifestations of primary hyperparathyroidism. 2013;16(1):40-7.
32. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp DJTAjom. Hypercalcemic crisis: a clinical review. 2015;128(3):239-45.
33. Duregon E, Volante M, Papotti M. *Pathology of the Parathyroid Glands. Primary, Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism:* Springer; 2016. p. 111-6.
34. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg.* 2006;191(3):418-23.
35. DeLellis RA. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs: IARC;* 2004.

36. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: Special expressions and special managements. 2002;17:N37-43.
37. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. 2001;86(12):5658-71.
38. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501.
39. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 2006;69(11):1945-53.
40. Biancone L, Leonardi G, Gai M, Segoloni GP. Secondary Hyperparathyroidism in Adult Predialysis and Dialysis Patients. *Primary, Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: Springer; 2016.* p. 201-14.
41. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370-8.
42. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez MJCJotASoN. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. 2011;6(4):913-21.
43. Salusky IB, Goodman WG. Growth hormone and calcitriol as modifiers of bone formation in renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 1995;48(3):657-65.
44. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev.* 1993;14(6):690-709.
45. Christiansen P. The skeleton in primary hyperparathyroidism: a review focusing on bone remodeling, structure, mass, and fracture. *APMIS Suppl.* 2001(102):1-52.
46. Massry SG, Smogorzewski M, editors. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Seminars in nephrology; 1994.*

47. Goodman WG. The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2004;17(3):209-16.
48. Eknoyan G, Levin A, Levin NWJAJoKD. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. 2003;42:1-201.
49. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, Ivanovski N, Sikole A, Dams G, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. 2003;18(6):1159-66.
50. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56(3):1084-93.
51. Alvarez-Ude F, Feest TG, Ward MK, Pierides AM, Ellis HA, Peart KM, et al. Hemodialysis bone disease: Correlation between clinical, histologic, and other findings. 1978;14(1):68-73.
52. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GMJJotASoN. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. 2004;15(8):2208-18.
53. Benhamou C, Chappard D, Gauvain J, Popelier M, Roux C, Picaper G, et al. Hyperparathyroidism in proximal femur fractures biological and histomorphometric study in 21 patients over 75 years old. 1991;10(2):144-50.
54. Bojinca V, Capusa C, Popescu DJRJoR. THE SPECTRUM OF RENAL OSTEODYSTROPHY-NOVEL AND OLD PARADIGMS. 2016;25(1).
55. Gonzalez EA, Martin KJ. Bone and mineral metabolism in chronic renal failure. *Comprehensive clinical nephrology: Mosby, London; 2000.* p. 69.1.
56. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. *Kidney Int.* 1993;43(2):436-42.
57. Drueke T, Ritz EJDA, Ritz E. *Textbook of Clinical Nephrology. Skeletal disorders.* 2005;3:1827-61.
58. Fish RS, Cunningham J. *Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Practical Nephrology: Springer; 2014.* p. 581-7.

59. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia in Robin and Cotran Pathologic Basic of Disease. Philadelphia: Elsevier; 2010.
60. Hruska KA, Teitelbaum SLJNEJoM. Renal osteodystrophy. 1995;333(3):166-75.
61. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 1994;23(2):229-36.
62. Lacativa PGS, Franco FM, Pimentel JR, Patrício Filho PJdM, Gonçalves MDdC, Farias MLFJSPMJ. Prevalence of radiological findings among cases of severe secondary hyperparathyroidism. 2009;127(2):71-7.
63. Nikodimopoulou M, Liakos SJH. Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease. 2011;15(Suppl 1):33.
64. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int. 2007;71(1):31-8.
65. Ott SM. Bone histomorphometry in renal osteodystrophy. Semin Nephrol. 2009;29(2):122-32.
66. Polu KR, Singh AK. Pathogenesis and management of secondary hyperparathyroidism. Calcium and Phosphate Metabolism Management in Chronic Renal Disease: Springer; 2006. p. 29-70.
67. Drueke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;89(2):289-302.
68. Picton ML, Moore PR, Mawer EB, Houghton D, Freemont AJ, Hutchison AJ, et al. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. Kidney Int. 2000;58(4):1440-9.
69. Miller PDJAJoKD. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. 2014;64(2):290-304.
70. Andress DJKi. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. 2008;73(12):1345-54.
71. Morrow B, Qunibi WJCrib, metabolism m. Specific bone and mineral disorders in patients with chronic kidney disease. 2012;10(3):184-208.

72. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, Rodriguez JC, Concepcion MT, Rodriguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int.* 1995;47(5):1434-42.
73. Chauhan V, Kelepouris E, Chauhan N, Vaid M. Current concepts and management strategies in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *South Med J.* 2012;105(9):479-85.
74. Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, Fukagawa M. Chronic kidney disease and bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2015;33(3):245-52.
75. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 5:V59-66.
76. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FKJJotASoN. Association of elevated serum PO₄, Ca^x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. 2001;12(10):2131-8.
77. Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int Suppl.* 2004(90):S8-S12.
78. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working G. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.
79. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. 2002;61(2):638-47.
80. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NXJKi. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. 2003;63(3):1003-11.
81. Giachelli CMJJotASoN. Vascular calcification mechanisms. 2004;15(12):2959-64.
82. Moe SM, Chen NXJCr. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. 2004;95(6):560-7.
83. Moe SM, Chen NXJPn. Calciphylaxis and vascular calcification: a continuum of extra-skeletal osteogenesis. 2003;18(10):969-75.

84. Liabeuf S, Okazaki H, Desjardins L, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario? 2013;29(7):1275-84.
85. Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. *Ajkd*. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. 2004;43(2):234-43.
86. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. 1997;386(6620):78.
87. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. 1998;12(9):1260-8.
88. Ahmed S, Hood AF, Evan AP, Moe SM. *Ajkd*. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. 2001;37(6):1267-76.
89. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. 2004;66(5):2010-6.
90. Dikic M, Tesic M, Markovic Z, Giga V, Djordjevic-Dikic A, Stepanovic J, et al. Prognostic value of calcium score and coronary flow velocity reserve in asymptomatic diabetic patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:41.
91. Ketteler M, Biggar PH, Liangos O. *NDT*. FGF23 antagonism: the thin line between adaptation and maladaptation in chronic kidney disease. 2012;28(4):821-5.
92. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. 2001;60(1):324-32.
93. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, Lacson E, Jr. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1162-70.

94. Baldwin C, Farah M, Leung M, Taylor P, Werb R, Kiaii M, et al. Multi-intervention management of calciphylaxis: a report of 7 cases. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(6):988-91.
95. Yerram P, Chaudhary K. Calcific uremic arteriolopathy in end stage renal disease: pathophysiology and management. *Ochsner J.* 2014;14(3):380-5.
96. Makhloogh A, Emadi N, Sedighi O, Khademloo M, Bicmohamadi ARJ. Relationship between serum intact parathyroid hormone and pruritus in hemodialysis patients. 2013;7(1):42.
97. Milovanova L, Milovanov Y, Plotnikova A. Phosphorus and Calcium Metabolism Disorders Associated with Chronic Kidney Disease Stage III-IV (Systematic Review and Meta-Analysis). *Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation: InTech;* 2012.
98. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldeti M, Bristol G, Smith J. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest.* 1982;69(4):1017-25.
99. Potasman I, Better OS. The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. *Nephron.* 1983;33(4):229-31.
100. Slatopolsky E, Martin K, Hruska K. Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin. *Am J Physiol.* 1980;239(1):F1-12.
101. Massry SG, Smogorzewski M. The mechanisms responsible for the PTH-induced rise in cytosolic calcium in various cells are not uniform. *Miner Electrolyte Metab.* 1995;21(1-3):13-28.
102. Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):448-62.
103. Goldstein DA, Chui LA, Massry SG. Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *J Clin Invest.* 1978;62(1):88-93.
104. Avram MM, Feinfeld DA, Huatuco AH. Search for the uremic toxin. Decreased motor-nerve conduction velocity and elevated parathyroid hormone in uremia. *N Engl J Med.* 1978;298(18):1000-3.

105. Fernandez-Martin JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos WJ, Covic A, Ferreira A, et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1922-35.
106. Fouque D, Horne R, Cozzolino M, Kalantar-Zadeh K. Balancing nutrition and serum phosphorus in maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(1):143-50.
107. Goto S, Nakai K, Kono K, Yonekura Y, Ito J, Fujii H, et al. Dietary phosphorus restriction by a standard low-protein diet decreased serum fibroblast growth factor 23 levels in patients with early and advanced stage chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(6):925-31.
108. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, et al. Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1052-61.
109. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecder T, Fouque D, et al. Protein-restricted diets plus keto/amino acids-a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients. 2012;22(2):S1-S21.
110. Jeffery E, Abreo K, Burgess E, Cannata J, Greger JJ, O'T, A EHP. Systemic aluminum toxicity: effects on bone, hematopoietic tissue, and kidney. 1996;48(6):649-66.
111. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int*. 2007;72(10):1255-61.
112. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. 2008;51(6):952-65.
113. Barreto DV, de Carvalho Barreto F, De Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification—results from the BRiC study. 2008;110(4):c273-c83.

114. Di Iorio B, Molony D, Bell C, Cucciniello E, Bellizzi V, Russo D, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):771-8.
115. Tsukamoto Y. [Chronic kidney disease (CKD) and bone. From renal osteodystrophy to CKD-MBD: new disease entity]. *Clin Calcium.* 2009;19(4):479-84.
116. Galassi A, Bellasi A, Auricchio S, Papagni S, Cozzolino MJBRI. Which vitamin D in CKD-MBD? The time of burning questions. 2013;2013.
117. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):391-400.
118. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1516-25.
119. Lindberg JS, Culeton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(3):800-7.
120. Schneider R, Bartsch DK. Role of surgery in the treatment of renal secondary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2015;102(4):289-90.
121. Schneider R, Kolios G, Koch BM, Fernandez ED, Bartsch DK, Schlosser K. An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism--the German perspective. *Surgery.* 2010;148(6):1091-9.
122. Cavalier E, Delanaye P, Vranken L, Bekaert AC, Carlisi A, Chapelle JP, et al. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1950-6.
123. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg.* 2001;233(1):65-9.

124. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2004;139(9):974-7.
125. Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, Duh QY, Hazzan M, Noel C, et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery.* 2006;140(6):990-7; discussion 7-9.
126. Lewin E, Olgaard K. Parathyroidectomy vs calcimimetics for treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1766-9.
127. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2947-56.
128. Nemeth EF, Shoback D. Calcimimetic and calcilytic drugs for treating bone and mineral-related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3):373-84.
129. Derneği TN. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon 2017 [updated Ekim 2017. Available from: http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/2016_REGISTRY.pdf.
130. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459-544.
131. Diseases NIoDaDaK. Kidney Disease Statistics for the United States 2016 [updated December 2016. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease>.
132. Khan SS, Iraniha MRJD, Transplantation. Diagnosis of renal osteodystrophy among chronic kidney disease patients. 2009;38(2):45-57.
133. de Lusignan S, Chan T, Stevens P, O'Donoghue D, Hague N, Dzregah B, et al. Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records. *Fam Pract.* 2005;22(3):234-41.
134. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:713-22.

135. Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(Suppl 1):53-63.
136. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011;124(16):1783-91.
137. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1854-63.
138. Nasri H. ORIGINAL PAPER Pulmonary artery pressure in association with serum parathormone in maintenance hemodialysis patients 2006.
139. Genctoy G, Arikan S, Gedik O. Secondary hyperparathyroidism is associated with pulmonary hypertension in older patients with chronic kidney disease and proteinuria. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(2):353-8.
140. Alhamad EH, Al-Ghonaim M, Alfaleh HF, Cal JP, Said N. Pulmonary hypertension in end-stage renal disease and post renal transplantation patients. *J Thorac Dis*. 2014;6(6):606-16.
141. Zharikov SI, Swenson ER, Lanaspa M, Block ER, Patel JM, Johnson RJJMh. Could uric acid be a modifiable risk factor in subjects with pulmonary hypertension? 2010;74(6):1069-74.
142. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspa M, Gerard S, Chonchol M, Johnson RJ, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. 2014;63(1):150-60.
143. Zeng Y, Yang DD, Feng S, Shen HY, Wang Z, Jiang S, et al. Risk factors for pulmonary hypertension in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(3).
144. Hsu HJ, Wu MS. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci*. 2009;337(2):116-22.
145. Ravikumar P, Ye J, Zhang J, Pinch SN, Hu MC, Kuro-o M, et al. alpha-Klotho protects against oxidative damage in pulmonary epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(7):L566-75.

146. Wang Q, Su W, Shen Z, Wang R. Correlation between Soluble alpha-Klotho and Renal Function in Patients with Chronic Kidney Disease: A Review and Meta-Analysis %J BioMed Research International. 2018;2018:12.
147. Kimura T, Shiizaki K, Kuro OM. [Role of parathyroid hormone in Klotho-FGF23 system]. Clin Calcium. 2016;26(6):859-66.
148. Hu MC, Shi M, Zhang J, Addo T, Cho HJ, Barker SL, et al. Renal Production, Uptake, and Handling of Circulating alphaKlotho. J Am Soc Nephrol. 2016;27(1):79-90.
149. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16006.
150. Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, de Boer IH, Barasch E, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol. 2011;58(3):291-7.
151. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008;359(13):1343-56.
152. Stefenelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Woloszczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. Am J Med. 1993;95(2):197-202.
153. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. J Am Soc Nephrol. 2006;17(2):521-7.
154. Akat K, Kaden JJ, Schmitz F, Ewering S, Anton A, Klomfass S, et al. Calcium metabolism in adults with severe aortic valve stenosis and preserved renal function. Am J Cardiol. 2010;105(6):862-4.
155. Tarrass F, Benjelloun M, Zamd M, Medkouri G, Hachim K, Benghanem MG, et al. Heart valve calcifications in patients with end-stage renal disease: analysis for risk factors. Nephrology (Carlton). 2006;11(6):494-6.

156. Linefsky JP, O'Brien KD, Sachs M, Katz R, Eng J, Michos ED, et al. Serum phosphate is associated with aortic valve calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2014;233(2):331-7.
157. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):381-7.
158. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(8):2037-40.
159. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):132-7.
160. Iwata S, Hyodo E, Yanagi S, Hayashi Y, Nishiyama H, Kamimori K, et al. Parathyroid hormone and systolic blood pressure accelerate the progression of aortic valve stenosis in chronic hemodialysis patients. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):256-9.
161. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2172-9.
162. Coen G, Ballanti P, Mantella D, Manni M, Lippi B, Pierantozzi A, et al. Bone turnover, osteopenia and vascular calcifications in hemodialysis patients. A histomorphometric and multislice CT study. *Am J Nephrol*. 2009;29(3):145-52.
163. Kahnooj M, Masoomi M, Naderinasab A, Zaeem A, Sheikhvatan M. Relationship between Calcium-Phosphorus Product and Severity of Valvular Heart Insufficiency in Patients Undergoing Chronic Hemodialysis. *J Tehran Heart Cent*. 2010;5(2):78-82.
164. Shang D, Xie Q, Ge X, Yan H, Tian J, Kuang D, et al. Hyperphosphatemia as an independent risk factor for coronary artery calcification progression in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol*. 2015;16:107.

165. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2116-24.
166. Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in *Phex*-deficient mice. *Matrix Biol.* 2004;23(7):421-32.
167. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2006;98(7):905-12.
168. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation.* 1995;92(8):2163-8.
169. Yamauchi Y, Fujita SI, Shibata K, Morita H, Ito T, Sohmiya K, et al. Is Serum Uric Acid Independently Associated With Left Ventricular Mass Index, Ejection Fraction, and B-Type Natriuretic Peptide Among Female and Male Cardiac Patients? *Int Heart J.* 2017;58(4):562-9.
170. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2018;52:8-12.
171. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(18):1477-82.
172. Chien SC, Chen CY, Leu HB, Su CH, Yin WH, Tseng WK, et al. Association of low serum albumin concentration and adverse cardiovascular events in stable coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2017;241:1-5.
173. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Shitara J, Endo H, Doi S, et al. Impact of serum albumin levels on long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels.* 2017;32(9):1085-92.
174. Workgroup KD. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 28/02/2018
TOPLANTI NO : 2018/05

KARARLAR :

- 14- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-60-28/02 Protokol no'lu "Evre 3-4 Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Renal Osteodistrofinin Kardiyak Etkileri" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günür ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı