



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA RENAL
TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE SONRASI SEKONDER
HİPERPARATİROİDİZMİN SEYRİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet UÇAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ

MALATYA-2022



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA RENAL
TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE SONRASI SEKONDER
HİPERPARATİROİDİZMİN SEYRİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet UÇAR

ORCID ID: 0000-0001-5801-4454

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1 Epidemiyolojisi	2
2.1.2 Etiyolojisi.....	3
2.1.3 Patofizyolojisi	4
2.1.4 Evrelemesi	9
2.1.5 Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.6 Tedavisi.....	12
2.2 Sekonder Hiperparatiroidi	13
2.2.1 Parathormonun Etkileri.....	16
2.2.2 Klinik Bulgular	17
2.2.3 Laboratuvar Bulguları.....	18
2.2.4 Tedavisi ve Önlenmesi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1 Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması	22
3.2 İstatiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ.....	32
KAYNAKLAR	34
EKLER.....	43
EK.1. Etik Kurul Onay Formu	43

TEŞEKKÜR

Tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, medikal ve paramedikal konularda eğitimime katkı sunan bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum bütün asistan hekim arkadaşlarıma, intörn hekim arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı personeline teşekkür ederim.

Hayatımın başlangıcından itibaren her daim yanımda olan, beni yetiştiren, hakkını ödeyemeyeceğim anneme, babama, kardeşlerime, her koşulda arkamda duran, sabırlı, mütevazı yol arkadaşım eşim Uzm. Dr. Şerife UÇAR'a, hiçbir zaman elini bırakmayacağım, hayatıma anlam katan çocuklarıma varlıkları için teşekkür ederim.

Dr. Ahmet UÇAR

Ağustos 2022/MALATYA

ÖZET

Renal Transplantasyon Hastalarında Renal Transplantasyon Öncesi Ve Sonrası Sekonder Hiperparatiroidizmin Seyri

Giriş: Bu çalışmada böbrek transplantasyonu olan hastaların, transplantasyon öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerini tanımlamayı; bu parametreleri karşılaştırarak transplantasyon sonrası hastalardaki sekonder hiperparatiroidizmin seyrini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda 01/2010-12/2021 tarihleri arasında böbrek transplantasyonu olan hastalardan 39 tanesi rastgele olarak seçildi. 39 hastanın dosyaları incelendi. Hastalarımızın hastane otomasyon sistemi üzerinden yaşı, cinsiyeti, nakil türü, nakil yapılan hastaların nakil öncesi 3. Ay ve nakilden sonraki 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki BUN, Kreatinin, Albumin, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, Parathormon ve Vitamin D düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya kapsamına alınan nakil hastalarının ortalama yaşı 42.08 ± 11.66 'dır. Hastaların %59'u erkek %41'i kadındır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların %82,1'i canlı vericiden olup, %17,9'u kadavradandır. Hastaların nakil öncesi ve sonrası BUN ve albumin değerleri kıyaslandığında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Farklılık yaratan kan değerleri nakil öncesi 3. ay ve nakil sonrası 1. aydaki kan değerleridir. Kreatinin, fosfor, magnezyum, parathormon değerleri kıyaslandığında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Farklılık yaratan kan değerleri nakil öncesi 3. aydaki kan değerleridir.

Sonuç: SHPT parametrelerinde nakil öncesi ile sonrası arasında yüksek seviyede anlamlı farklılık meydana gelmiş ve 6. aya kadar iyileşme süreci devam etmiştir. 6. ay sonrasında hastalarda SHPT parametrelerinde iyileşme sonrası yeniden bozulmanın başladığı söylenebilir. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek transplantasyonu, Sekonder hiperparatiroidizm, Kronik Böbrek Hastalığı

ABSTRACT

The Course of Secondary Hyperparathyroidism Before and After Renal Transplantation in Renal Transplantation Patients

Introduction: The aim of this study is to define the pre- and post-transplant biochemical parameters of patients with kidney transplantation; and by comparing these parameters, to evaluate the course of secondary hyperparathyroidism in patients after transplantation.

Materials and Methods: Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Nephrology 01/2010-12/2021 Thirty-nine of the patients who had kidney transplantation between the files of 39 patients were analyzed. Our patients' age, gender, type of transplant, pre-transplant 3rd month and 1st month, 3rd month, 6th month and 12th month after transplantation, BUN, Creatinine, Albumin, Calcium, Phosphorus, Magnesium, Parathormone and Vitamin D levels are evaluated.

Results: The mean age of transplant patients included in the study was 42.08 ± 11.66 years. 59% of the patients are male and 41% are female. 82.1% of kidney transplanted patients are from living donors and 17.9% are from cadavers. When the BUN and albumin values of the patients were compared before and after transplantation, a significant difference was found ($p < 0.05$). The blood values that make the difference are the blood values in the 3rd month before the transplant and the 1st month after the transplant. When the creatinine, phosphorus, magnesium, parathormone values were compared, a significant difference was found ($p < 0.05$). The blood values that make the difference are the blood values in the 3rd month before the transplant.

Conclusion: There was a high level of significant difference between pre- and post-transplant parameters in SHPT parameters, and the recovery process continued until the 6th month. It can be said that after the 6th month, the SHPT parameters of the patients started to deteriorate again after improvement. Further studies are needed.

Keywords: Kidney transplantation, Secondary hyperparathyroidism, Chronic Kidney Disease

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1,25 (OH)₂ D₃	: Dihidroksikolekalsiferol
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
Ca	: Kalsiyum iyonu
DM	: Diyabetes Mellitus
EDTA	: Avrupa Diyaliz ve Organ Nakli Derneği
EEG	: Elektroensefalografi
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü 23
GFH	: Glomerüler Filtrasyon hızı
Hb	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
MDRD	: The Modification of Diet in Renal Disease
Mg	: Magnezyum
N.Ö.	: Nakil Öncesi
N.S.	: Nakil Sonrası
NKF/DOQI	: Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi
P	: Fosfor iyonu
PTH	: Parathormon
PTX	: Cerrahi paratiroidektomi
RAAS	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
RAS	: Renin Anjiotensin Sistemi
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
RT	: Renal Transplantasyon
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SHPT	: Sekonder Hiperparatiroidi
THPT	: Tersiyer Hiperparatiroidizm
TND	: Türk Nefroloji Derneği
USRDS	: Amerika Birleşik Devletleri Renal Data Sistemi
VDR	: Vitamin D Reseptörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1 Böbreğin Histolojik Yapısı (16)	5
Şekil 2.2 Renal Korpuskülün Şeması (17).....	6
Şekil 2.3 Glomerüler Filtrasyon Bariyeri (18).....	7
Şekil 2.4 KBH patofizyolojisinin şeması (22).....	9
Şekil 2.5 KBH’nda SHPT Patogenezi (41)	16



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1 Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedenleri (10)	4
Tablo 2.2 K/DOQI Kılavuzlarına Göre KBH Evreleri (5).....	10
Tablo 2.3 KDIGO Kılavuzuna Göre Albuminüri Evreleri (24).....	10
Tablo 2.4 KBH'nın Klinik Semptom ve Bulguları (3,15)	11
Tablo 2.5 KBH Tedavi Planı (27)	12
Tablo 2.6 KBH Tedavi Prensipleri (27)	13
Tablo 2.7 KBH'na Bağlı SHPT'de Semptom ve Bulgular (49-52)	18
Tablo 4.8 Nakil Hastalarının Cinsiyet ve Nakil Türüne Göre Dağılımı	24
Tablo 4.9 Nakil Öncesi ve Nakil Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması	26
Tablo 4.10 Nakil Sonrası GFR ve Parathormon Değerlerindeki Değişimin Korelasyonu	27
Tablo 4.11 Nakil Öncesi 3. Ay ve Nakil Sonrası 3. Ay PTH Değerindeki Yüzde Değişimin Nakil Türü ile Karşılaştırılması.....	27

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreklerin yapısında, fonksiyonlarında ya da her ikisinde kalıcı bozuklukların olduğu ve bireyin sağlığını etkileyen önemli bir hastalıktır. Başka bir deyişle böbreklerde 3 ay ya da daha fazla süren bir dönemde devam eden fonksiyonel ya da yapısal anormalliklerin meydana gelmesi, glomerüler filtrasyon hızından (GFH) veya böbrek hasarından bağımsız olarak KBH olarak tanımlanmaktadır (1).

KBH 'nın son evresinde Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) meydana gelen hastaların hayatına devam edebilmesi için renal replasman tedavisi (RRT) uygulanmalıdır. Bunlar diyaliz veya renal transplantasyonu tedavilerini kapsar. SDBY'nin en etkili tedavisi, böbreğin bütün işlevlerinin düzeldiği renal transplantasyondur (2).

SDBY'de kemik mineral metabolizması anormalliklerine sık rastlanmakta olup sekonder hiperparatiroidizm bunun en önemli nedenlerinden biridir. Sekonder hiperparatiroidizm, böbrekte 1.25(OH)₂ üretiminin azalması ile beraber fosfatürinin bozulması, hiperfosfatemide ve nefronların işlevlerinin ve sayısındaki azalma ile ilişkilendirilmektedir. Hiperfosfatemide sonucunda fosfor serumda iyonize kalsiyum (Ca)'a bağlanarak ve 1-alfa hidroksilazı direkt olarak inhibe ederek hipokalseminin gelişmesine yol açmaktadır. Azalmakta olan serum 1.25 dihidroksi vitamin D seviyeleri doğrudan hipokalsemi ve paratiroid bezlerindeki vitamin D reseptörü (VDR) ile parathormon (PTH) sentezinin artmasına sebep olarak sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesine neden olabilmektedir (3, 4).

Bu çalışmada böbrek transplantasyonu olan hastaların demografik verilerini, transplantasyon öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerini tanımlamayı; bu parametreleri karşılaştırarak transplantasyon sonrası hastalardaki sekonder hiperparatiroidizmin nasıl seyrettiğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

KBH, nedenine bakılmadan 3 ay ya da daha fazla bir süre devam etmekte olan, böbreklerdeki hasar olarak tanımlanmaktadır (5). Progresif bir renal fonksiyon kaybı olarak da bilinen bu hastalığın son evresinde renal replasman tedavisine (transplantasyon veya diyaliz) ihtiyaç duyulmaktadır (1).

KBH, nefron işlevlerinde ve sayısında azalması sonucu meydana gelen ve sıklıkla SDBY gelişmesine neden olur. KBH birçok etyolojik nedeni olan fizyopatolojik bir süreçtir (6). Üremi, tedavi edilen ya da tedavi edilmemiş böbrek yetmezliğinde, bütün organlardaki işlev bozukluğunu gösteren klinik ve laboratuvar anormalliklerin tümünü kapsayan bir durumdur (3).

GFH'nın geri dönüşümsüz ve progresif azalması, gelişmekte olan KBH'nın en önemli belirteçlerinden biridir (7). Böbrek yetmezliği mevcut olan bir hastada; kronik hastalığın olduğunu gösteren bulgular, üç aydan daha uzun bir dönemde azotemi, uzun süreli üremik semptom ve bulgular, renal osteodistrofi semptom ve bulguları, hiperfosfatemi, hipokalsemi, anemi ve radyolojik görüntüleme sonucu tespit edilen bilateral küçük böbreklerdir (8).

SDBY'nde endojen böbrek işlevlerinin geri dönüşümsüz kaybı ile ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden üremiden korunabilmek için hastaya sürekli olarak transplantasyon veya diyaliz gibi renal replasman tedavilerinin uygulanılması gerektiği klinik bir tablo meydana getirir. Böbrek işlevleri akut bir hasardan sonra tekrar kendi işlevini kazanabilirken kronik renal hastalıklardan sonra hastaların %90'ından daha fazlasında SDBY gelişmektedir (2).

2.1.1 Epidemiyolojisi

Dünyadaki hastalık profili her geçen gün değişmekle birlikte artık bulaşıcı hastalıklara kıyasla küresel mortalite ve morbiditenin büyük bir kısmını kronik hastalıklar oluşturmaktadır. Kronik böbrek hastalıklarının sebepleri bu değişikliği göstermektedir; Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) artık gelişmiş ülkelerde değil, gelişmekte olan ülkelerde de giderek artan bir şekilde dünya genelinde SDBY'nin başlıca iki sebebidir (9).

KBH, artık günümüzde küresel hastalık yükünün başta gelen sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir. Türkiye'de KBH prevalansı, 18 yaş üzeri nüfus için evre 1

%5,43, evre 2 %5,15, evre 3 %4,67, evre 4 %0,27, evre 5 %0,15 düzeyinde olup toplam prevalans %15,7'dir. Türk Nefroloji Derneği (TND) 2011 registry raporunda, renal replasman tedavisine gerek duyulan KBH prevalansı milyonda 809, insidansı ise milyonda 236 olduğu belirtilmiştir (10).

KBH insidansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) milyonda 1700, prevalansı ise evre 1 %1,8, evre 2 %3,2, evre 3 %7,7, evre 4 %0,35, evre 5 %2,4 olarak bulunmuştur (11, 12).

2015 Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre renal hastalıklar, dünyada 1,1 milyon ölüme yol açan 12. ölüm sebebi olarak gösterilmiştir. KBH mortalitesi, son 10 senede %31,7'lere kadar yükselmiş, demans ve diyabet ile birlikte en hızlı yükselen başlıca mortalite sebeplerinden biri haline gelmiştir (13).

Yetersiz düzeyde fiziksel aktivite, aşırı beslenme sonucu gelişen obezite ve buna bağılı olarak gelişen DM insidansındaki artış, KBH yükünün temel sebeplerinde biri olarak gösterilmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı prevalansı, 2005 ve 2015 seneleri arasında dünyada %39,5 seviyelerine yükselmiştir. Bununla birlikte dünya genelindeki en yüksek KBH mortalite oranlarından birine sahip ülke olan Meksika'da, bütün SDBY vakalarının yüzde 50'den fazlası diyabete bağılı olarak meydana gelmektedir. DM ve obezitenin en yüksek düzeyde olduğu orta ve düşük gelirli ülkelerde diyabetik böbrek hastalığı, KBH'nın artan yükünü orantısız bir şekilde arttırmaktadır (14).

2.1.2 Etiyolojisi

Geçtiğimiz 25 yılda SDBY prevalansında dünyada bir artış görölmektedir. ABD'deki verilere göre 2010 senesine kadar SDBY yıllık insidansının %6-7 civarında olacağı öne sürölmüştür (15). SDBY'nin nedenlerinin ilk üç sırasında olan DM, HT ve kronik glomerülo nefrit, KBH etyolojisinin yaklaşık %80'inden sorumlu tutulmaktadır. TND verileri ile bu üç nedeni kıyaslayacak olursak Türkiye'deki verilerde de bu üç hastalık ilk 3 sırada yer almaktadır (Tablo 2.1). Vezikoüreteral reflü, kistik böbrek hastalıkları, multipl myeloma, amiloidoz, ürolojik problemler, herediter böbrek hastalıkları, vs SDBY gelişimine sebep olabilen diğer hastalıklardır. Hastaların yaklaşık %10-20'sinde etiyolojik bir sebep belirlenememiştir (10).

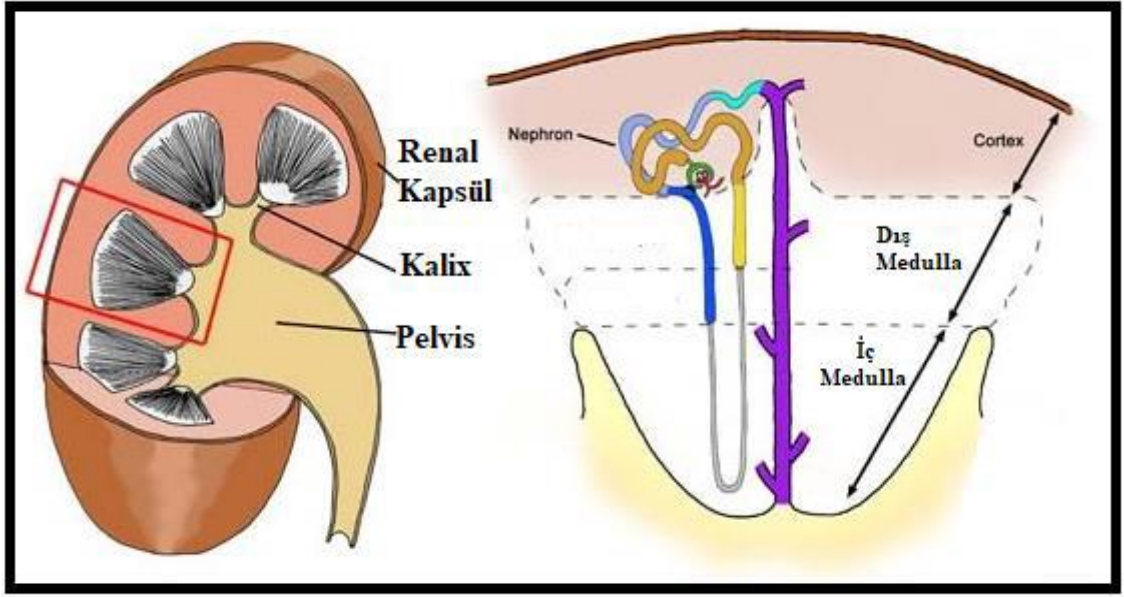
Tablo 2.1 Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedenleri (10)

Hastalık	Türkiye*	İngiltere**	ABD***
DM	23.7	18.1	46.8
HT	22.9	10.4	28.6
Glomerülonefritler	8.7	12.2	8.1
Kronik Tubulointerstisyel Nefrit	-	8.1	-
Kistik Böbrek Hastalığı	5.8	5.9	2.5
Vezikoüreteral Reflü	-	-	-
Ürolojik Nedenler	6.2	-	2.1
Diğer Nedenler	14.9	18.2	12.2
Etiyolojisi bilinmeyen	17.8	25.2	4.6

*: TND Registry 2007 **: EDTA Registry 2005 ***: USRDS Annual Report 2007

2.1.3 Patofizyolojisi

Böbrekler, medulla olarak adlandırılan bir iç katmandan, renal kapsül olarak adlandırılan bir dış katmandan, korteks olarak adlandırılan çevresel bir katmandan meydana gelmektedir. Korteks ve medulla beraber renal lobları ve renal loblar da renal piramidleri oluşturur. Her bir piramidin ucundan (papilla) pelvise boşalan idrar, büyük ve küçük kalikslere doğru akar. Renal pelvis idrarı üreter ile mesaneye doğru iletir. Nefronlar medulla ve korteks içinde bulunmakta olup, podosit hücrelerini içeren bir glomerüler filtre ile tübüler bir epitel içeren kendine özgü bir yapıdır. Tübüller ise, proksimal, orta ve distal segmentlerden meydana gelmektedir. Bu tübüller glomerüler filtratın geri emilimi ve modifikasyonu için gerekli olan işlevleri yerine getirmektedir (16) (Şekil 2.1).

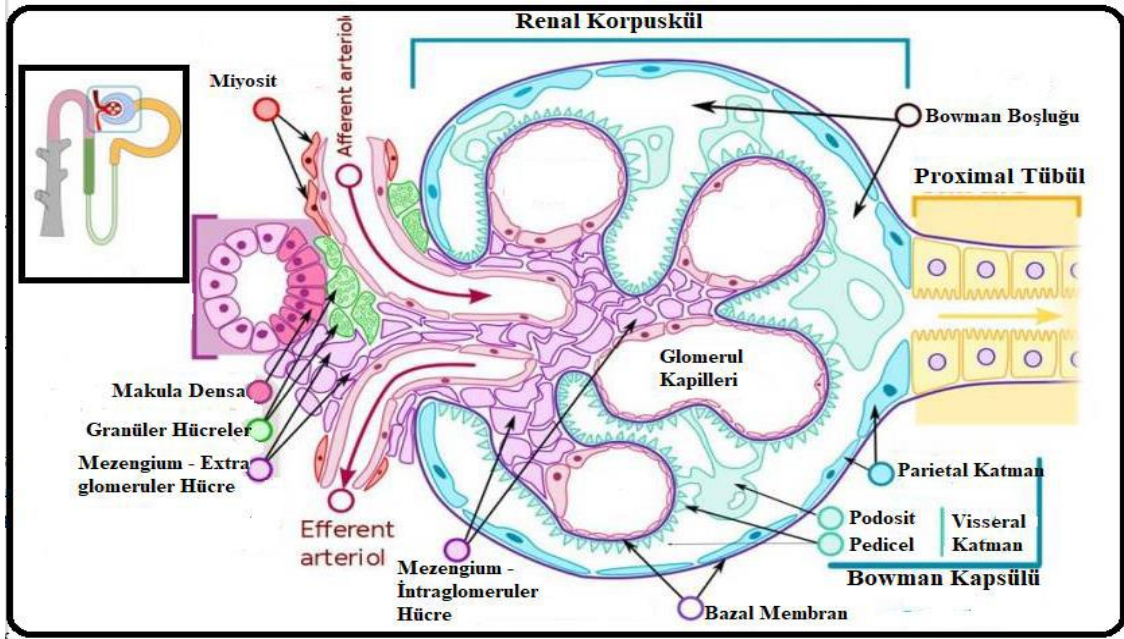


Şekil 2.1 Böbreğin Histolojik Yapısı (16)

Böbreklerin vücutta birkaç temel homeostatik fonksiyonu bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar; sıvı-elektrolit dengesini sağlama, kan basıncını düzenleme, kalsiyum, potasyum homeostazı, atıkları uzaklaştırma, metabolik kan asit-baz dengesidir. Böbreğin renal korpüskülü ve tübülleri bu böbrek işlevlerini yerine getirmektedir. Renal korpüskülü, glomerül ve Bowman kapsülünü içeren filtrasyon biriminden oluşur (17).

Böbrekler, gelen yüksek miktarda kanın filtrelenmesini sağlamaktadır. Kan damarlarının filtrasyon glomerül olarak adlandırılan kapiller damarlar boyunca kan akışı, otomatik olarak düzenlenir. Glomerüller, diğer kapiller yataklardakilerine zıt olarak, iki arteriyol arasında bulunur. Yukarı doğru akış ile afferent arteriyolden gelen kan, efferent arteriyoller yoluyla aşağı doğru akararak çıkar. Bu iki arteriyollu yapı, glomerüler akışın hassas bir şekilde kontrolüne ve kan filtrasyonuna izin verir (17) (Şekil 2.2).

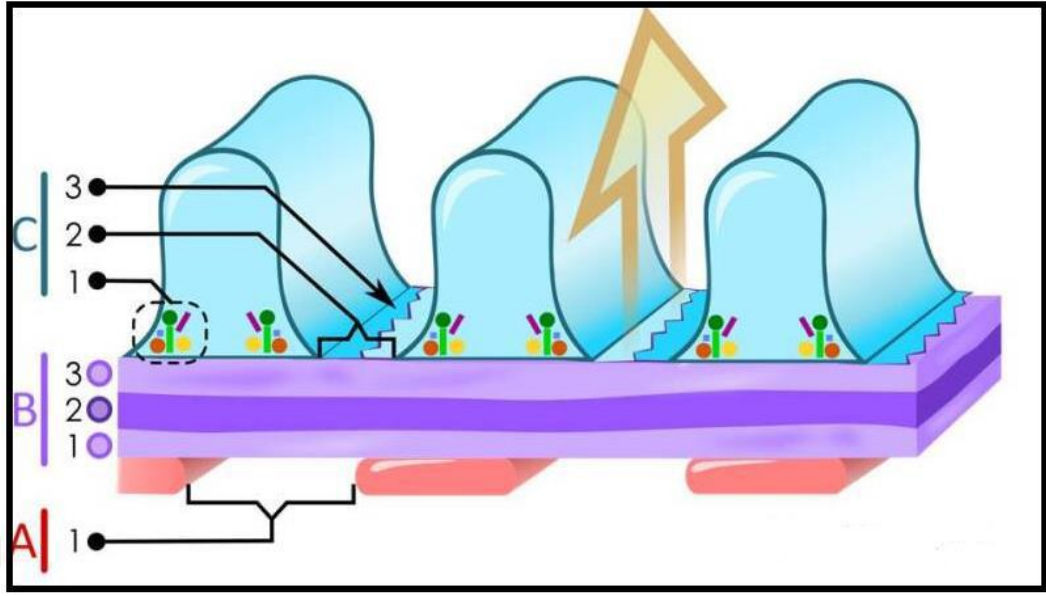
Böbreklerin birincil işlevi kanı filtreleyip idrarı oluşturmaktır. Filtreleme için gerekli olan birimlerin histolojik yapısı bu işlevi gerçekleştirebilme açısından çok büyük öneme sahiptir. Böbrekte yaklaşık olarak 1 milyon hücre bulunmaktadır. Filtrasyon bariyerinde, üç farklı histolojik yapı bulunur. Bu yapılar; podosit hücreleri, glomerüllerin kapiller endoteli ve bu hücrelerin biribiriyle kaynaştığı bazal membranlarıdır (17) (Şekil 2.2). Bu yapı, su, iyonlar, glukoz ve kreatinin gibi 90 kilodaltondan küçük çaplı maddelerin ve proteinlerin filtrasyonuna izin vermektedir. Bu bariyer, immünoglobulinler ve albümin gibi büyük çaplı proteinlerin filtrasyonuna izin vermemektedir (17).



Şekil 2.2 Renal Korpuskülün Şeması (17)

Filtrasyon bariyerinde, üç farklı histolojik yapı bulunur. Bu yapılar; podosit hücreleri, glomerüllerin kapiller endoteli ve bu hücrelerin birbiriyle kaynaştığı bazal membranlarıdır (Şekil 2.3). Bu yapı, renal filtrasyondaki boyut ve yüke göre seçici geçirgenlikte sorumludur. Tuz ve su gibi taşıyıcı proteinlere bağlanmayan 10 kilodaltondan küçük çaplı moleküller serbest bir şekilde filtrelenebilmektedir. Moleküler ağırlık arttıkça, filtrasyon azalmaya başlar ve 90 kilodaltondan daha büyük moleküllerin filtrasyonuna izin verilmez. İstisna olarak albümin 66 kilodalton civarında bir ağırlığa ve negatif yüke sahip olsa da, plazmadaki albuminin sadece % 0.1'lik kısmı kaybedilmektedir. Bunun sebebi olarak negatif yüklerin de glomerüler filtrasyon bariyerinin bir parçası olduğu gösterilmektedir. Negatif yüklü molekülleri elektrostatik olarak iten podosit hücrelerinde, endotelde ve glomerüler taban üzerinde negatif bir yük bulunmaktadır ve bu yük itme kuvveti ile albumin geçişine izin vermez (18).

Glomerüler filtrasyonu oluşturan temel mekanizma, Starling kuvvetleri arasındaki dengedir. Bariyerdeki hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçlar bu dengeyi sağlar. Glomerüler kapillerdeki basınç, su ve tuzu kandan Bowman kapsülüne doğru itmektir. Kolloid ozmotik basınçlar temel olarak albuminden kaynaklanır. Albumin suyun kapiller damarlarda tutulmasını sağlar. Filtrasyon Bariyerinde hidrostatik basınç onkotik basınçtan daha yüksek olduğu için bu basınç farkı filtrasyon ile sonuçlanmaktadır (19).



Şekil 2.3 Glomerüler Filtrasyon Bariyeri (18)

KBH'nın patofizyolojisi değerlendirilirken böbreğin fizyolojik ve yapısal özellikler ile böbrek hasarı ve onarımının prensipleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Fizyolojik olarak böbrek kan akış hızı 100 gram doku başına dakikada 400 mililitredir. Karaciğer, kalp ve beyin gibi iyi perfüze edilen organlarda gözlenenden çok daha fazladır. Bu durum potansiyel olarak böbreklerin dolaşımdaki zararlı maddelere daha yüksek seviyede maruz kalmasına neden olabilmesidir. Glomerüler filtrasyon için çok yüksek intraglomerüler ve transglomerüler basınç gereklidir ve bu yüksek basınç glomerüler kapiller damarları hemodinamik hasara karşı diğer kapiller damarlara kıyasla daha savunmasız olmasına sebep olur. KBH'nın gelişmesine en fazla katkıda bulunan etmenlerden biri glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertansiyondur. Glomerüler filtrasyon bariyeri, negatif yüke sahip olan moleküllere sahiptir. Bariyerdeki elektrostatik bir bozulma sonucunda birçok negatif yüklü plazma proteininin glomerüler filtrasyonuna izin verilir (20).

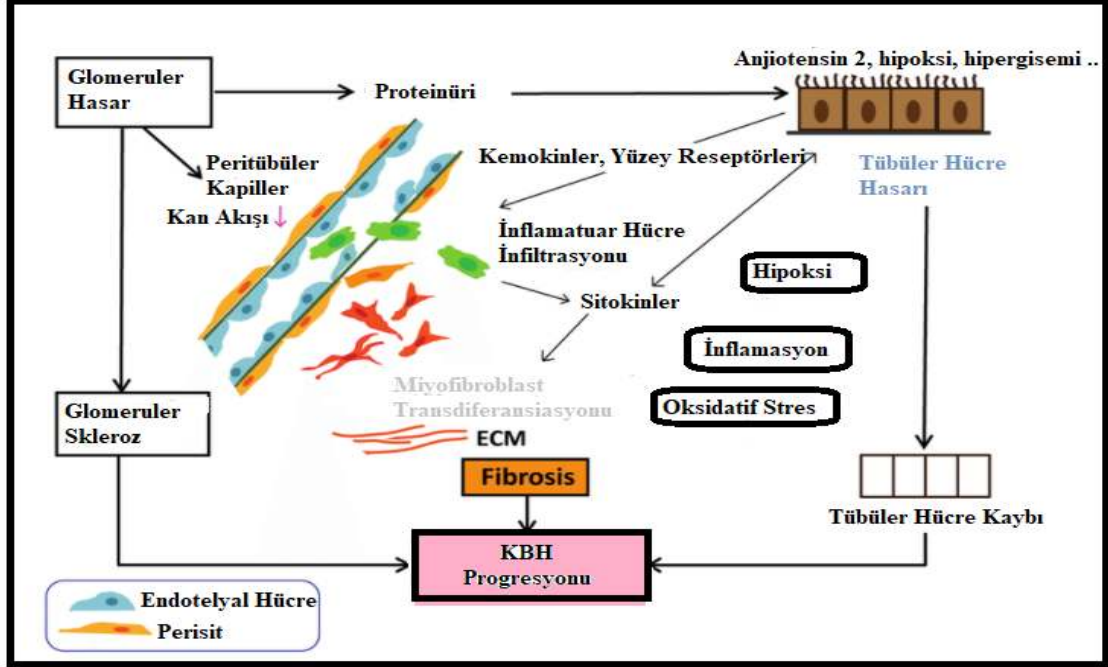
Renal hasarın başlıca sebepleri, immün hücreler ve immün kompleksler tarafından başlatılan immünolojik reaksiyonlara, iskemiye, ilaçlara, doku hipoksisine, genetik bozukluklara, glukoz veya paraproteinler gibi endojen maddelere dayanır. Altta yatan sebebe bakılmaksızın tubulointerstisyel fibroz ve glomerüloskleroz, KBH için oldukça yaygındır (20).

KBH, kardiovasküler, metabolik ve hematolojik komplikasyonları içinde bulunduran kompleks patolojilerin olduğu kronik bir hastalıktır. Histopatolojik olarak incelendiğinde bütün sebeplerden kaynaklı gelişen SDBY'nde interstisyel kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu, periglomerüler ve interstisyel fibroz, tubuler atrofi ve glomeruloskleroz gibi benzer bulgular saptanır. Bu bulgular KBH patofizyolojisinde ortak mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. KBH oluşma sürecinde sitokinler, lipidler, oksidatif stres, büyüme faktörleri gibi biyolojik ve intraglomeruler hipertansiyon, hiperfiltrasyon, hiperperfüzyon gibi mekanik etmenler de rol almaktadır (2).

KBH'nın fizyopatolojisi primer hastalığa spesifik başlatıcı bazı mekanizmalar içermektedir. Ayrıca, işlev gören böbrek kitlesinin küçülmesinden dolayı ortaya çıkan ve progresif bir özelliğe sahip olan mekanizmalar da bulunmaktadır. Böbreklerin işlev gören kitlesinin küçülmesi sağlam nefronlarda işlev artışına ve hipertrofiye sebep olur. İhtiyaca bağlı olarak gelişen bu kompansatuvar hipertrofi, ilk olarak adaptasyon olarak gelişen glomerüler hiperfiltrasyon kaynaklıdır ve büyüme faktörleri, sitokinler, vazoaaktif moleküller ile oluşturulmaktadır. Plazma akımının artması ile glomerül kapiller basıncı ile beraber glomerüler hiperfiltrasyon gerçekleştirilir. Sonuç olarak kısa süre içerisindeki bu değişiklikler geride kalan nefron kitlesinde skleroz gelişimine zemin hazırlayan değişikliklere sebep olur. Bu durum da altta yatan primer hastalıktan bağımsız glomerüllerde skleroz gelişmesine neden olur (2). Yapılan çalışmalar glomerüler sklerozun oluşumunda bazı evrelerin varlığını ortaya çıkarmıştır. Birinci evrede inflamasyon ve endotel hasarı ortaya çıkar; bunu ikinci evrede mezangial proliferasyon izler ve üçüncü evrede ise glomerüler skleroz ve fibrozis gelişir (21). Sağlam kalan nefronların işlevlerinde azalmaya sebep olan bu patolojik süreç, altta yatan primer hastalık aktivitesini kaybetse bile devam eder. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu bu patofizyolojik mekanizmanın gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. İntrarenal renin anjiyotensin sistemi (RAS) sistemi aktivasyonu hem adaptasyona sekonder gelişen hiperfiltrasyona hem de daha sonraki evrelerde skleroz gelişimine katkıda bulunur. RAAS aktivasyonunun uzun dönemdeki bu etkileri, transforme edici büyüme faktörü β gibi büyüme faktörleri ile oluşturur (2, 22) (Şekil 2.4).

KBH'nın sık rastlanan bütün formlarında erken evrelerde renal rezerv kaybı meydana gelmektedir. Böbrek fonksiyonları tamamen normal seviyelerde olan bir insanda, böbreklerin yüksek düzeyde proteinüriye maruz kalması GFH'nı %20-30 arttırılabilir. Böbrekteki rezerv kaybının erken evresinde bazal GFH normal olabilir hatta

hiperfiltrasyon sonucu yükselebilir. Ancak bu erken dönemde böbrekler aşırı protein yüküne maruz bırakılırsa beklenen glomerüler filtrasyon hızı yükselmesi olmaz ya da düşük seviyede olur (2).



Şekil 2.4 KBH patofizyolojisinin şeması (22)

2.1.4 Evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek işlevlerinin çeşitli sebeplerle progresif kaybı ile düzenleme ve atılım gibi renal işlevlerinde yetmezliğe neden olan klinik bir sendromdur (15, 23). Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF/DOQI)'nin yapmış olduğu tanıma göre KBH;

- 3 ay ya da daha fazla bir süre devam etmekte olan, böbreklerde hasar bulgusunun olması (Böbrek hasarı; GFH'ndan bağımsız bir şekilde böbreğin işlevsel ve yapısal anormalliklerinin olması).

NKF/DOQI kılavuzlarında KBH evrelere ayrılmış olup evre 5 olarak tanımlanan dönemde GFH'nın diyabetiklerde <15 ml/dk, diyabetik olmayanlarda <10ml/dk olmasına SDBY adı verilmektedir (1) (Tablo 2.2). Böbrek yetmezliği, işlev gören toplam nefron sayısı %30 un altına inerse meydana gelir. Nefron sayısı %10 un da altına inerse artık üremik sendrom tablosu yerleşmiş olur (15).

Tablo 2.2 K/DOQI Kılavuzlarına Göre KBH Evreleri (5)

Evre	Tanım	GFH(ml/dak/1.73m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif düşük GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede düşük GFH	30-59
4	Yüksek derecede düşük GFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)	<15

Glomerüler Filtrasyon Hızı, böbrek işlevlerini gösteren iyi bir marker olarak kabul edilmektedir. GFH ölçümünde iotalamid, inulin gibi markerler de kullanılabilir fakat, bunlar eksojen marker oldukları için kullanımı pratik olmamaktadır. Bu sebeple, GFH ölçerken, genellikle endojen bir marker olan kreatinin kullanılmaktadır.

KBH’ında ölüm ile ilişkili olması sebebiyle, yakın bir tarihte albuminüri de, KBH evrelemesine dahil edildi (24) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 KDIGO Kılavuzuna Göre Albuminüri Evreleri (24)

Evre	Tanım	Albumin/Kreatinin (mg/gün)
A1	Normal- Yüksek	<30
A2	Orta Derecede Artış	30-300
A3	Şiddetli Artış	>300

2.1.5 Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Böbreklerin adaptasyon yeteneği sebebiyle böbrek hücrelerinin kaybı yüzde 75 olursa, bu durum glomerül filtrasyonunu ancak yüzde 50 azaltır. Böbrek rezervinin yüksek düzeyde azaldığı dönemlerde, böbreğin işlevlerinde ölçülebilir seviyede bir düşme gerçekleşir ancak Kronik böbrek yetmezliği GFH 60 ml/dk altına düşmedikçe sıklıkla semptomsuz seyreder. GFH 30 ml/dk altına düştüğünde spesifik olmayan semptom ve bulgular görülmeye başlanır. Bunlar anemi, poliüri, oligüri, dizüri, noktüri, ödem, hipertansiyon, anüri, iştahsızlık, idrarda renk değişikliği, halsizlik, yan ağrısı, bulantı-kusma, tat almada duyusunda bozukluk gibi pek çok hastalıkta görülmesi muhtemel semptom ve bulgulardır. Üremik sendromu olan hastalarda böbreklerden atılması gereken toksinlerin atılamaması sebebiyle semptomlar gelişir (25, 26).

Böbrek yetmezliği geliştiğinde, azotlu bileşikler vücutta yavaş yavaş birikmeye başlar. Bu birikme kendisini kreatinin ve serum üre azotunun kanda yükselmesiyle göstermektedir. Daha ileri evrelerde sıvı- elektrolit dengesi de bozulmaya başlar, dislipidemi, hiperürisemi gibi metabolik anormallikler görülmeye başlar. Azotlu bileşiklerin vücutta birikmesine, anemiye ve asit-baz dengesinin bozulmasıyla ilişkili olarak karakteristik bulgular görülmeye başlar (26).

Serum sodyum seviyesi, azalmış ya da normal olabilir, Serum potasyum seviyesi normal ya da yükselmiştir. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi mevcuttur ve serum PTH seviyesi artmıştır. Demir eksikliğine bağlı hipokrom mikrositer ya da normokrom normositer anemi görülebilir. Metabolik asidoz olabilir. KBH’ında idrar dansitesi izostenürik olup (1008-1010), oligüri mevcuttur. Son evrede ise hasta anüriktir (3, 15) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4 KBH’nın Klinik Semptom ve Bulguları (3,15)

Klinik Semptom ve Bulgular		
Sıvı elektrolit bozuklukları	Nöromusküler bulgular	Gastrointestinal bulgular
Volüm artması ve azalması	Letarji	İştahsızlık
Metabolik asidoz	Huzursuz bacak sendromu	Bulantı-Kusma
Hiperfosfatemi	Uyku bozuklukları	Peptik ülser
Hipokalsemi	Yorgunluk	Peritonit
Hipokalemi ve Hiperkalemi	Paralizi	Gastroenterit
Hiponatremi ve Hipernatremi	Adale krampları	Üremik ağız kokusu
Endokrin-metabolik bulgular	Miyopati	Dermatolojik Bulgular
Hiperürisemi	Periferik Nöropati	Üremik yüz
Sekonder hiperparatiroidizm	Epilepsi	Solukluk
Karbonhidrat intoleransı	Koma	Hiperpigmentasyon
Amenore	Kardiyovasküler ve Pulmoner bulgular	Kaşıntı
Hipotermi	Damar kalsifikasyonu	İmmunolojik ve Hematolojik bulgular
Adinamik osteomalazi	Perikardit	Hipokomplementemi
İnfertilite ve seksüel disfonksiyon	Arteriyel hipertansiyon	Lökopeni
Protein-kalori malnutrisyonu	Kardiyomiyopati	Lenfopeni
Vit-D eksikliği osteomalazi	Konjestif kalp yetmezliği veya	Anemi
Diyaliz Beta2 mikroglobulini	Pulmoner ödem	Enfeksiyona meyil
Artmış Lp(a) seviyesi	Hipotansiyon ve Aritmi	Kanama bozukluğu
Bozuk büyüme ve gelişme	Üremik Akciğer	Splenomegali-Hipersplenizm
Amiloidoz	Hızlanmış Ateroskleroz	
HDL’nin azalması		

Günümüzde böbrek fonksiyonlarını tespit etmek için birçok laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. GFH parametresi, böbreklerin ekskresyon fonksiyonunu en iyi şekilde göstermektedir. Renal sintigrafi ile daha doğru sonuçlar elde edilse de, teknik ekipman gerektirdiği için ve zaman alan bir yöntem olduğundan, klinik pratikte GFH; kreatinin klirensi, The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü, CKD-EPI formülü gibi güvenilir ve basit yöntemlerle ölçülebilmektedir. GFH

ölçüldükten sonra böbreklerin rezerv durumu değerlendirilir ve evrelere ayrılır. Endojen kreatinin klirensi yani GFH'nın normal seviyesi 90-125 ml/dk'dır. Glomerüler filtrasyon hızı normalin %20-35'nin altına indiğinde azotemi gelişmeye başlar. GFH %15'in altına inerse Son Dönem Böbrek Yetmezliği tablosu ortaya çıkar (26).

2.1.6 Tedavisi

KBH hastalarını kabaca; son dönem böbrek yetmezliği henüz gelişmeyenler ve son dönem böbrek yetmezliği gelişenler olarak 2 gruba ayrılabilir. Son dönem böbrek yetmezliği henüz gelişmemiş olan hastalar konservatif tedavilerden fayda görürken, son dönem böbrek hastalığı olan hastalardaki ideal tedavi; renal replasman tedavileridir. Bunlar diyaliz (periton diyalizi ve hemodiyaliz) ve renal transplantasyondur (27).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı'nın hazırladığı kılavuzda belirlenen KBH tedavi prensipleri ve tedavi planı aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (27) (Tablo 2.5-2.6).

Tablo 2.5 KBH Tedavi Planı (27)

Kronik Böbrek Hastalığı'nda Tedavi Planı	
Evre	Plan
1	Tarama, KBH riskinin azaltılması Tanı ve tedavi Komorbid hastalıkların tedavisi İlerleme hızının yavaşlatılması Kardiyovasküler Riskin Azaltılması
2	İlerleme hızının hesaplama
3	Komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavisi (nöropati, malnütrisyon, anemi, üremik kemik hastalığı, hipertansiyon vs) Konservatif Tedavi
4	Nefroloji konsültasyonu Renal replasman tedavisi için hazırlık yapma
5	Renal replasman tedavisi (üremi varsa) Diyaliz veya Transplantasyon

Tablo 2.6 KBH Tedavi Prensipleri (27)

Kronik Böbrek Hastalığı'nda Tedavi Prensipleri
Uygun sıvı
Uygun diyet
Egzersiz
Malnütrisyonun tedavisi ve önlenmesi,
Vitamin kullanımı
Aşılama
Anemi tedavisi
Kardiyovasküler riskin azaltılması
Hipertansiyon tedavisi
Eşlik eden sorunların tedavisi
Üremik kemik hastalığının tedavisi ve önlenmesi
Nefrotoksik ilaçlardan uzak durma ve böbrek yetmezliğinin derecesine göre ilaç dozlarını ayarlama

KBH, nerdeyse bütün organları ve sistemleri etkileyebilme potansiyeli olan ciddi bir kronik hastalıktır. Bu sebeple, tedavisi ve takibi çok ciddi bir şekilde yapılmalıdır. KBH'na eşlik eden bütün problemlere ya da KBH'ndan kaynaklanan sorunlara güncel bilgiler eşliğinde en uygun tedavi yöntemlerine göre yaklaşılmalı, optimal şekillerde mümkün olduğunca erken bir dönemde hastaya müdahale edilmelidir (27).

2.2 Sekonder Hiperparatiroidi

Paratiroid bezleri PTH salgılayarak kalsiyum ve iskelet metabolizmasında önemli bir rol üstlenmektedir (4). Hipokalsemi ve hiperfosfatemi PTH'un salgılanması için önemli bir tetikleyicidir. PTH'un salgılanması 1,25 dihidroksi vitamin D' nin azalmasından kaynaklı olabilir (28, 29). SHPT, hiperfosfatemi hipokalsemi, ya da azalmış 1,25 dihidroksi vitamin D gibi tetikleyicilerin sebep olduğu paratiroid bezinin uyarılmasına bağlı olarak gelişen paratiroid hiperplazisi sonucu meydana gelir. Paratiroid hiperplazisi PTH'nun daha fazla salınmasına yol açar ve böylece SHPT gelişmiş olur. PTH sekresyonu arttıkça, bağırsaklar, böbrekler ve kemiklere etki ederek kalsiyumun kandaki düzeyinin artmasına sebep olmaktadır (4).

Günümüzde gelişen tıbbi tedavilere rağmen, dirençli olgularda SHPT'nin cerrahi olarak tedavi edilmesi gerekir. Yapılan renal transplantasyonu takiben ilk 6 ay ve 1 yıl arasında SHPT'de iyileşme görülse de sıklıkla bunu tersiyer hiperparatiroidi (THPT) izlemektedir (30, 31).

SHPT'nin en çok bilinen sebepleri KBH ve D vitamini eksikliğidir (32, 33). Dünya'nın yaklaşık yarısında D vitamini yetersizliği bulunmaktadır. ABD'nin %15'inde KBH mevcuttur (148). KBH parathormon seviyelerinin artmasına neden olmaktadır (34).

Böbrek, D vitaminini aktif formu olan 1,25-kolekalsiferole dönüştüremediğinde Ca'un bağırsaktan emilimini azaltır. Kalsiyum serum seviyesi azalır ve böbrek yetmezliği sonucu gelişen fosfatın serumdaki seviyesi artar. Kalsiyum, fosfat ve D vitamini seviyelerindeki bu değişimler, paratiroid bezini uyarır. Bu uyarı uzun süreli olursa paratiroid hiperplazisi gelişir (35).

SHPT'de paratiroid bezinden PTH sekresyonunun artmasına neden olan en önemli uyarıcı hipokalsemidir. Paratiroid bezi üzerinde artan bu uyarılar paratiroid hiperplazisine sebep olur. PTH yükselince bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimi artar. PTH ayrıca osteoklast aktivitesini de uyarır. Bu durum kemikten kana kalsiyum ve fosfor geçmesine yol açar. PTH D vitaminini böbreklerde aktif formuna dönüştürür. Artan aktif D vitamini, böbrek tübüllerinden ve bağırsaktan fosfor ve kalsiyum emilimini artırır. Ayrıca D vitamini, paratiroid hücrelerinden parathormon salınımını baskılayarak fosfor ve kalsiyum seviyelerini düzenlemektedir (32).

Osteositlerin salgıladığı Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23), böbrekte fosfor klirensinin artmasını sağlayarak fosfor homeostazında önemli bir işlevi gerçekleştirir (32). Ayrıca FGF-23 1- alfa-hidroksilaz enzimini aktive ederek vitamin D'nin aktif formunu inhibe etmektedir. FGF-23'ün PTH'un salgılanmasını doğrudan düzenleyici bir etki yapıp yapmadığı bilinmemekle birlikte, dolaylı bir şekilde vitamin D ve fosfat metabolizmasını düzenleyerek yapabildiği bilinmektedir (36). Kronik Böbrek Hastalığı'nda Glomerüler filtrasyon hızının azalması, parathormonun salgılanmasını artırmaktadır. Filtrasyon hızının azalması, hiperfosfatemide ve fosfat klirensinin azalmasına sebep olmaktadır. Bu durum PTH sekresyonunun artması için paratiroid bezlerinin uyarılmasına yol açar. Ayrıca kalsiyum fosforla kompleks oluşturduğu için hiperfosfatemide hipokalsemiye sebep olmakta ve PTH salgılanması için FGF-23'ü uyarmaktadır (37).

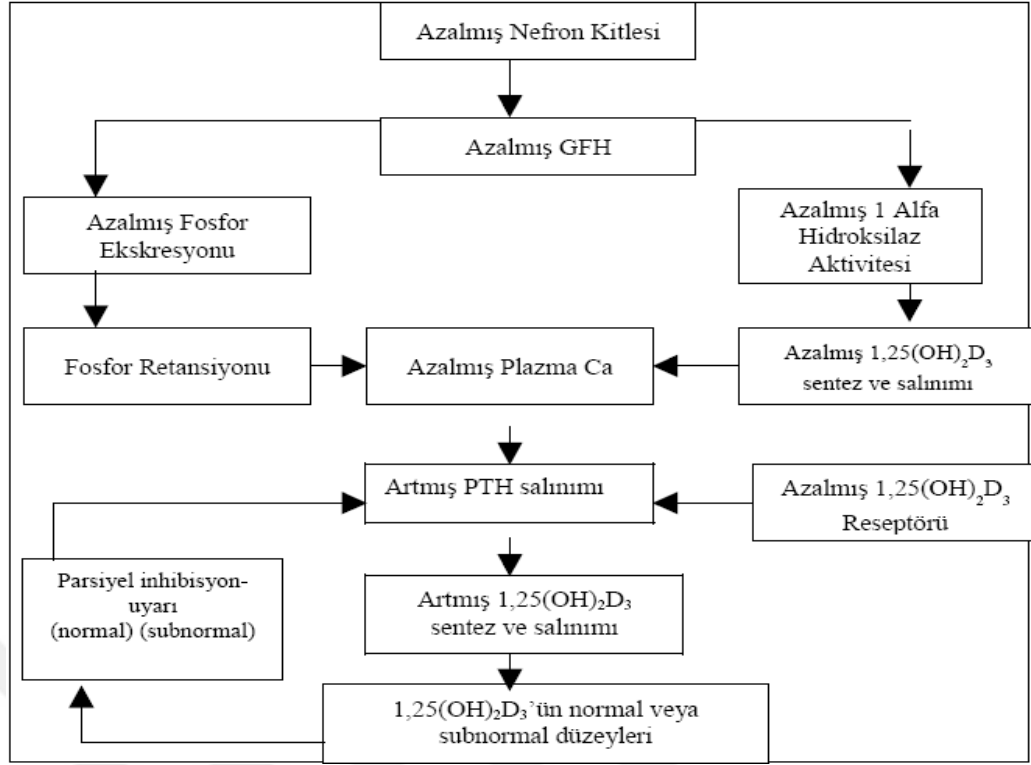
Parathormon sekresyonunu arttıran başlıca faktör, serumdaki iyonize kalsiyum düzeyidir. Düşük serum kalsiyum düzeyleri PTH salınımını uyarmaktadır (38). D vitamini'nin aktif metaboliti olan dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)₂ D₃) PTH sentezini hem de PTH salınımını baskılar. 1,25 (OH)₂ D₃ eksikliği KBH'nda PTH

salınımının artmasına katkıda bulunan başlıca faktördür. Serum fosfat seviyelerinin yüksek olması PTH sentezini ve sekresyonunu artırır (39, 40).

Kronik Böbrek Hastalığı'nda ilerleyici bir şekilde meydana gelen glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş sebebiyle, GFH<20 olduğu zaman, tübüllerden fosforun atılması giderek yavaşlayacaktır. Kandaki fosfor düzeyi yükselince serumdaki Ca düzeyi azalarak fosfor ile kalsiyum arasındaki denge sağlanmaya çalışılacaktır. Fosfor seviyesindeki bu artış ve beraberinde gelişen hipokalsemi ve daha sonrasında aktif D vitamini üretimindeki azalma ile birlikte, PTH sekresyonu uyarılacak ve bu durum kronikleşirse devamında SHPT ortaya çıkmış olacaktır (3,7).

Sekonder Hiperparatiroidi oluşumuna etki eden mekanizmalara bakılacak olursa:

- 1) Fosforun tübüllerden retansiyonu sonucu meydana gelen hiperfosfatemi,
- 2) Vitamin D metabolizmasındaki anormallik sonucunda barsaklardan kalsiyum emilememesi,
- 3) Serum PTH ve kalsiyum düzeyleri arasındaki geri bildirim mekanizmasının değişmesi,
- 4) Parathormon'un kalsemik etkisine bağlı olarak iskelet sisteminin direnç göstermesi,
- 5) Böbrek işlevlerinin bozulması sonucunda Parathormon yıkımında azalma gibi mekanizmalar SHPT oluşumuna yol açmaktadır (41) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 KBH’nda SHPT Patogenezi (41)

2.2.1 Parathormonun Etkileri

Parathormon, böbrekler ve kemikler üzerine doğrudan, bağırsaklara ise dolaylı olarak etki göstererek, kandaki iyonize kalsiyum düzeyini fizyolojik sınırlarlarda tutmaktadır.

Parathormonun Kemikler Üzerindeki Etkisi

PTH, kemikte 2 ayrı sistem üzerinde etki göstermektedir;

Kemik remodeling sistemi: Eski kemiği yıkan osteoklastlardan ve yeni kemik üretimini sağlayan osteoblastlardan meydana gelmektedir. Parathormon kemik rezorpsiyonunu artırarak osteoklast sayısını artırır. Aynı zamanda osteoblast aktivasyonu ile de kemik yapımını uyararak kemik döngüsünü arttırmış olur(42, 43).

Kalsiyum mobilizasyon veya kalsemik homeostatik sistem: Kemik ve ekstraselüler sıvı arasındaki Ca geçişlerini dengeleyen bu sistem, parathormon’un osteoklastik ve osteositik kemik yıkımını uyararak ve kemikten mineral çıkışını kemikten sistemik dolaşıma Ca geçişini arttırarak desteklemektedir (42, 43).

Parathormonun Böbrekler Üzerindeki Etkisi

PTH'nun böbrekler üzerinde birçok etkisi bulunmaktadır. Bunlar; iyon transportu, vitamin D'nin aktif formu olan 1.25 (OH)₂ D₃'ün sentezlenmesi ve metabolizması için 1-alfa-hidroksilaz'ın aktive edilmesi, membrandaki turn-over ile karbonhidrat metabolizması ve sito-skelatal organizasyon gibi böbrek epiteli üzerinde pek çok etkisi vardır (44).

PTH'nun böbrek üzerindeki etkisi, proksimal tübüllerden fosfor geri Emilimini baskılayarak fosfatüriye neden olmasıdır. Filtre edilmiş olan Ca'un %50'den fazlası proksimal tübüllerden geri Emilmesine ve proksimal tübüllerden PTH reseptörü eksprese edilmesine karşın, PTH'un Ca geri Emilimini uyarması, distal tübüllerde olur. Parathormonun etkisi Ca'un tübüllerdeki reabsorbsiyonunu arttırarak, kalsiyum atılımını azaltmaktır (44).

PTH bağırsaklar üzerindeki etkisini, 25 (OH) D₃'ün 1.25 (OH)₂ D₃'e dönüşümünü arttırır. 1.25 (OH)₂ D₃ ise doğrudan bağırsaktan kalsiyum Emilimini arttırır. PTH bağırsak mukozasındaki kalsiyum transportunu da aktive etmektedir. Vitamin D eksikliğinde PTH'un kemik ve bağırsak üzerine olan etkisi kısıtlanır(45, 46).

Parathormonun böbreklere etkisi dakikalar içinde, kemikler üzerindeki etkisi saatler içinde, bağırsaklar üzerindeki etkisi ise günler, haftalar içinde ortaya çıkar (47). PTH'a böbrek veya iskelet yanıtında magnezyum önemli bir rol üstlenmektedir. Bu nedenle hipokalseminin PTH etkisi ile düzeltilebilmesi için Mg serum düzeyinin fizyolojik sınırlar içerisinde olması gerekmektedir.

2.2.2 Klinik Bulgular

Sekonder Hiperparatiroidi'nin klinik bulguları aşağıda üç başlık altında incelenmiştir;

- 1) SHPT'nin kendine özgü bulguları,
- 2) Osteodistrofinin klinik bulguları,
- 3) Serumdaki yüksek seviyedeki PTH'dan kaynaklanan bulgular.

Bricker, tradeoff hipotezinde yüksek düzeydeki parathormonun bir üremik toksine benzer bir şekilde rol oynadığını öne sürerek üremik sendromun patofizyolojisini açıklamıştır (48). Her ne kadar bu durum kesinlik kazanmamış olsa da PTH'dan

kaynaklanan üremik semptomların ve bulguların sayısı epey fazladır. SHPT'deki bulgular sistemlere göre ayrılarak aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (49-52) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7 KBH'na Bağlı SHPT'de Semptom ve Bulgular (49-52)

1- Deri a- Kalsiflaksis b- Kaşıntı 2- Lökomotor Sistem a- Büyüme gecikmesi b- Kemik ağrısı ve kırıkları c- Artrit ve periartrit d- İskelet sistemine ait deformiteler e- Miyopati f- Tendon rüptürü 3- Kardiyovasküler Sistem a- Kalp yetersizliği b- Kalp blokları c- Taşikardi d- Hipertansiyon e- Sol ventrikül ejeksiyon süresinin kısalması f- Sol ventrikül hipertrofisi	4- Solunum Sistemi a- Solunum fonksiyon testlerinde bozukluk b- Vasküler kalsifikasyon 6- Sinir Sistemi a- EEG anormallikleri b- Algılama fonksiyonundaki değişiklikler 7- Metabolik ve Endokrin Sistem a- Hipertrigliseridemi b- İmpotans c- Hiperglukagonemi d- İnsülin direnci 5- Hematopoetik Sistem a- Pansitopeni b- Anemi
---	---

2.2.3 Laboratuvar Bulguları

Parathormon: Sekonder Hiperparatiroidi'nin laboratuvar bulgularından en önemlisi PTH'dır. Serum Parathormon değerleri, genellikle yüksek bulunur (51, 53). Alüminyuma bağlı kemik hastalığı ve hipomagnenezemi varsa eğer serum PTH değerleri düşük veya normal bulunabilir (54-56).

Kalsiyum: Serum Ca değerlerinde azalma sık rastlanılan bir durum olmasına rağmen her hastada görülmesi şart olmayan bir laboratuvar bulgusudur. Coburn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kreatinin klirensi 5 ile 20 ml/dk aralığında olan KBH hastalarının yalnızca %40'nda hipokalsemi saptanmıştır (57). Çoğunlukla proteine bağlı kalsiyum düzeyinin değişmediği, kompleks kalsiyumun yükseldiği ve iyonize kalsiyumun azaldığı gözlenmiştir. Böbrek yetmezliği hastalarında hiperkalsemi de görülebilir. Bu duruma ileri seviyede Sekonder Hiperparatiroidi başta olmak üzere KBH'na eşlik eden bazı tablolar yol açabilir (51, 52, 58).

Fosfor: Hafif ve orta düzeyde böbrek yetmezliklerinde, artmış PTH değerleri, fosfatüriyi arttırarak fosfor değerlerini fizyolojik sınırlar içinde tutabilir. Kreatinin klirens değeri normale kıyasla %70-80 azalma gösterdiğinde kalıcı hiperfosfatemi başlar. İleri düzeyde SHPT’de, osteoklastik rezorpsiyonun artmasına bağlı olarak, kana geçen Ca ve P miktarında artış meydana gelir. Bu durum hiperfosfateminin daha fazla artışına ve kalıcı olmasına sebep olur (59).

Alkalen Fosfataz (ALP): Serum ALP değerini; karaciğer, böbrek, kemik ve bağırsak kaynaklı izoenzimlerin toplamı oluşturur. Renal osteodistrofisi olan hastalarda, daha çok ağır osteitis fibrozada ALP değerleri yüksektir. Buna karşın bazen belirgin kemik hastalığı olan hastalarda bile, ALP değerleri fizyolojik sınırlar içerisinde kalabilir. Bu tip hastalarda kemik hastalığının sebebi olarak alüminyum toksisitesinin olabileceği unutulmamalıdır (51, 60).

Magnezyum (Mg): Mg değerleri çoğunlukla normal sınırlarda olup ya da hafif derecede yüksektir. KBH’nda kreatinin klirensi <30 ml/dk olduğunda Mg retansiyonu başlar. Çok nadir de olsa KBH’nda hipomagnezemi gözlenebilir (61).

2.2.4 Tedavisi ve Önlenmesi

Kronik Böbrek Hastalığı’na bağlı Sekonder Hiperparatiroidi tedavisinde,

1) Ca ve P düzeylerini fizyolojik aralıkta tutarak paratiroid bezlerinde ortaya çıkan hiperplaziyi önlemek,

2) PTH sekresyonunu baskılayarak hem iskelet sistemi hem de diğer sistemler ve organlar üzerinde bu üremik toksinin etkilerini azaltmak hedeflenmektedir. Bu amaçlara uygun olarak yapılabilen tedavileri aşağıdaki başlıklarda kısaca özetlemek gerekirse;

Hiperfosfateminin Kontrolü

Hiperfosfatemiye başarılı bir şekilde kontrol altına alabilmek için, fosfor içeriği düşük diyet, diyaliz ve uygun fosfor bağlayıcı tedavilere ihtiyaç vardır. Fosfor kısıtlamasına GFH<60-70 ml/dk olduğu zaman başlamak gerekir. Bunları yaparken uygun miktarda protein alımı ile fosfor kısıtlaması arasındaki dengeyi korumaya çok dikkat etmek gerekir (62, 63). Çünkü albumin seviyesinin düşüş olması ile morbidite ve mortalite arasında ilişkili bulunmuştur.

Toplam vücut fosforunun çoğunluğunun hücre içinde olması sebebiyle P kontrolünü sağlamak için genellikle diyaliz yeterli olmamaktadır. Bu sebeple nerdeyse tüm diyaliz hastaları hiperfosfatemi oluşumunu engellemek ve diyetteki fosforun

emilimini azaltmak için P bağlayıcıları kullanmak zorunda kalmaktadır. Fosfor bağlayıcı ajanlar, kalsiyum, alüminyum vb gibi metal olan ya da olmayan birçok maddeyi içermeleri sebebiyle limitleri bulunmaktadır. Son derece etkili bir tedavi yöntemi olsa da alüminyum içeren fosfor bağlayıcılar toksik etkilerinden dolayı demansa, adinamik kemik hastalığına, anemiye ve miyopatiye sebep olmaktadır (64, 65). Bu durum kalsiyum tuzlarının kullanımını öne çıkarmıştır. Kalsiyum tuzları içinde en etkili olan ve en fazla kullanılanlar, kalsiyum asetat ve kalsiyum karbonat'tır. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar vücutta kalsiyum yükü ortaya çıkararak organlarda ve yumuşak dokulardaki kalsifikasyon oluşma riskini arttırabilirler.

Metal içermeyen fosfor bağlayıcılar da Lanthanum ve Sevelamer'dir. Sevelamer katyonik bir polimerdir ve fosforu iyon değişimi sırasında bağlamaktadır. Yapılan birçok çalışma Sevelamer'in plazma Ca düzeyini etkilemeden etkin bir P bağlayıcı olduğunu göstermiştir. Serum total kolesterol düzeyini azaltma avantajı da bulunmaktadır (66, 67).

Vitamin D Türevlerinin Kullanımı

Üremik semptomu olan hastalarda aktif vitamin D türevlerinin kullanılması büyük öneme sahiptir. 1,25 (OH)₂ D₃ (calcitriol) ve 1- alfa- (OH) D₃ (alfacalcidol) en çok kullanılan preperatlardır. Serum Ca değerleri tedavi sırasında yakından takip edilerek, hiperkalsemi gelişmesi engellenmelidir. Slatopolsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada calcitriol'ün intravenöz yöntemle uygulanması ile serum parathormon değerlerinde anlamlı derecede azalmalar olduğunu bulmuşlardır (67). Böylece vitamin D'nin serum Ca değerini arttırarak yaptığı dolaylı etki ve paratiroid bezler üzerindeki direkt etki ile PTH sekresyonunu baskılayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Chertow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada invivo calcitriol tedavisi 48 saat içinde pre-pro-PTH mRNA'da %90 seviyelerinde bir azalmaya sebep olmakta ve bunun sonucu olarak PTH salınımı önemli ölçüde azalmaktadır (68). Sonuç olarak Böbrek yetmezliği hastalarında, paratiroid bezlerindeki hiperaktivitenin daha iyi suprese edilebilmesi için farmakolojik dozlarda calcitriol'ün intravenöz yöntemle kullanımı çok etkili bir seçenek olarak tavsiye edilmektedir (67). Her ne kadar iyi bir seçenek olsa da bu tedavi yöntemi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini arttırarak, hiperfosfatemi ve hiperkalsemiye yatkınlık oluşturabilir. Bu sebeple PTH'u baskılayan ancak bağırsaktaki D vitamini reseptörlerine etki etmeyen sentetik D vitamini analogları geliştirilmiştir.

Maung ve arkadaşları periton diyalizi ve prediyaliz hastalarının oral doxercalciferol'den fayda gördüğünü bulmuşlardır (69). Yapılan başka bir çalışmada,

tedavide paracalcitol verilen hemodiyaliz hastaları ile paracalcitol verilmeyen hastalar karşılaştırıldığında, tedavi verilen hastalarda kardiyovasküler morbiditenin ve mortalitenin daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur (70).

Kalsimimetik İlaçlar

Kalsiyum iyonu parathormonun majör düzenleyicisidir. Ca'un etkisini taklit eden kalsimimetik ilaçlar PTH salınımını baskılar. Paratiroid bezlerindeki kalsiyum reseptörlerini aktifleştirerek bu etkiyi meydana getirirler. Konvansiyonel tedavi seçeneklerine direnç gösteren durumlarda bu ilaçlar kullanılabilir (71).

Paratiroidektomi

Bütün konservatif tedavilere direnç gösteren Sekonder Hiperparatiroidi tedavisinde paratiroidektomi seçeneği öne çıkmaktadır. Visseral kalsifikasyonda, ilerleyici yumuşak doku ve tedaviye yanıt vermeyen kaşıntıda, spontan kemik fraktürlerinde ve inatçı kemik ağrılarında tedavi yöntemi olarak paratiroidektomi düşünülmelidir (71).

Böbrek Transplantasyonu

Böbrek nakli böbrek yetmezliğinde tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir ve hiperparatiroidizmin endokrin ve metabolik dengesizliklerinin çoğunu çözdüğü bildirilmektedir (72). Böbrek transplantasyonundan sonra, ilk 1 yıllık süre içinde Sekonder Hiperparatiroidizm düzeylerinde kademeli bir şekilde düşüş gerçekleşmektedir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

Yapılan Power analizinde $\alpha = 0.05$, $1-\beta(\text{güç}) = 0.8$ alındığında, PTH değerindeki ortalama değişimin 394.9 olabilmesi için en az 37 katılımcı gerektiği hesaplandı.

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda 01/2010-12/2021 tarihleri arasında böbrek transplantasyonu olan hastalardan 39 tanesi rastgele olarak seçildi. 39 hastanın dosyaları incelendi. Helsinki Deklarasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak, retrospektif olarak incelendi (Onay numarası: 2021/2835).

Hastalarımızın hastane otomasyon sistemi üzerinden yaşı, cinsiyeti, nakil türü, nakil yapılan hastaların nakil öncesi 3. ay ve nakilden sonraki 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.aydaki BUN, kreatinin, albumin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon ve vitamin D düzeyleri değerlendirildi.

Kreatin mg/dl, kalsiyum mg/dl, fosfor mg/dl, magnezyum mg/dl, albümin g/dl parametreleri Beckman-Coulter au5800 biyokimya cihazında çalışılmıştır

PTH pg/dl parametresi Beckman-Coulter dlx 800 biyokimya cihazında çalışılmıştır

D vitamini ng/ml parametresi Thermo Scientific Tsq Quantum Access Max biyokimya cihazında çalışılmıştır.

3.2 İstatiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde sayı(n), yüzde değerleri, sürekli verilerde ise ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov /Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan sürekli 2 değişkenin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan 2 sürekli değişken arasındaki korelasyonu bulabilmek için Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. 3 ve daha fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında tüm değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermediği için Friedman testi kullanılmıştır. Farklılık yaratan grubun bulunabilmesi için Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanılmıştır.

Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bonferroni Düzeltmeli yapılan analizde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,01$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırmaya kapsamına alınan nakil hastalarının ortalama yaşı 42.08 ± 11.66 'dır. Hastaların %59'u erkek %41'i kadındır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların %82,1'i canlı vericiden olup, %17,9'u kadavradandır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Nakil Hastalarının Cinsiyet ve Nakil Türüne Göre Dağılımı

Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	16	41
Erkek	23	59
Nakil türü		
Canlı	32	82.1
Kadaverik	7	17.9
Toplam	39	100,0

Hastaların nakil öncesi ve sonrası BUN değerleri kıyaslandığında; farklı dönemlerde alınan kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Farklılığı yaratan değerler nakil öncesi 3. ay ve nakil sonrası 1. aydaki kan değerleridir. Nakil öncesi 3. ay ve nakil sonrası 1. aydaki kan değerleri arasında da anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.01$).

Hastaların nakil öncesi ve sonrası kreatinin değerleri kıyaslandığında; farklı dönemlerde alınan kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Farklılığı yaratan değer nakil öncesi 3. ay kan değeridir.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası albumin değerleri kıyaslandığında; farklı dönemlerde alınan kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Farklılığı yaratan değer nakil öncesi 3. ay ve nakil sonrası 1. aydaki kan değerleridir. Nakil öncesi 3. ay ve nakil sonrası 1. aydaki kan değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.01$).

Hastaların nakil öncesi ve sonrası kalsiyum değerleri kıyaslandığında; farklı dönemlerde alınan kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Farklılığı yaratan değer nakil öncesi 3. ay kan değeridir.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası fosfor değerleri kıyaslandığında; farklı dönemlerde alınan kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Farklılığı yaratan değer nakil öncesi 3. ay kan değeridir.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası magnezyum değerleri kıyaslandığında; farklı dönemlerde alınan kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Farklılığı yaratan değer nakil öncesi 3. ay kan değeridir.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası parathormon değerleri kıyaslandığında; farklı dönemlerde alınan kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Farklılığı yaratan değer nakil öncesi 3. ay kan değeridir.

Hastaların nakil öncesi ve sonrası Vitamin D değerleri kıyaslandığında; farklı dönemlerde alınan kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Farklılığı yaratan değer nakil sonrası 12. ay kan değeridir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Nakil Öncesi ve Nakil Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Ölçümler	Ortanca	(Min-Max)	Ortalama ± SS	Ki kare *	P değeri
BUN					
N.Ö. 3.ay**	60.74	(10.84-128.66)	64.65±26.04	81.75	<0.0001
N.S. 1.ay**	21.33	(11.04-96.95)	26.9±15.70		
N.S. 3.ay	20.30	(9.00-79.15)	21.68±11.95		
N.S. 6.ay	16.32	(10.00-80.81)	21.38±14.19		
N.S. 12.ay	17.00	(9.00-85.58)	21.37±13.48		
Kreatinin					
N.Ö. 3.ay**	9.31	(3.06-17.31)	9.90±3.61	84.37	<0.0001
N.S. 1.ay**	1.50	(0.72-5.60)	1.57±0.98		
N.S. 3.ay	1.22	(0.68-5.24)	1.45±0.77		
N.S. 6.ay	1.07	(0.67-6.03)	1.50±0.89		
N.S. 12.ay	0.99	(0.65-6.74)	1.50±1.02		
Albumin					
N.Ö. 3.ay**	3.50	(1.80-4.70)	3.46±0.61	46.28	<0.0001
N.S. 1.ay**	3.90	(3.00-4.70)	3.72±0.38		
N.S. 3.ay	3.80	(2.90-5.10)	3.91±0.44		
N.S. 6.ay	4.00	(3.10-4.80)	4.01±0.37		
N.S. 12.ay	17.00	(3.40-5.20)	4.13±0.35		
Kalsiyum					
N.Ö. 3.ay**	9.20	(5.30-11.00)	8.74±1.23	31.86	<0.0001
N.S. 1.ay**	9.60	(7.30-11.60)	9.35±0.77		
N.S. 3.ay	10.00	(6.80-11.60)	9.54±0.93		
N.S. 6.ay	10.00	(8.20-12.00)	9.64±0.84		
N.S. 12.ay	9.60	(6.20-11.40)	9.67±0.82		
Fosfor					
N.Ö. 3.ay**	5.50	(2.40-8.70)	5.57±1.35	75.97	<0.0001
N.S. 1.ay**	2.40	(1.20-5.10)	2.96±0.96		
N.S. 3.ay	2.40	(1.40-5.40)	3.08±0.82		
N.S. 6.ay	2.50	(2.10-5.60)	3.22±0.76		
N.S. 12.ay	3.00	(2.10-6.00)	3.31±0.63		
Magnezyum					
N.Ö. 3.ay**	2.23	(1.10-3.11)	2.23±0.45	47.97	<0.0001
N.S. 1.ay**	1.85	(1.10-2.80)	1.72±0.35		
N.S. 3.ay	1.62	(1.12-2.40)	1.64±0.25		
N.S. 6.ay	1.85	(1.45-2.30)	1.76±0.20		
N.S. 12.ay	1.73	(1.39-2.20)	1.76±0.22		
Parathormon					
N.Ö. 3.ay**	530.00	(138.30-2500.00)	697.12±613.17	13.76	<0.0001
N.S. 1.ay**	129.00	(57.50-1003.00)	269.72±340.48		
N.S. 3.ay	88.60	(42.90-672.00)	175.71±173.42		
N.S. 6.ay	125.00	(67.00-842.30)	196.39±205.74		
N.S. 12.ay	135.00	(56.00-889.40)	188.95±201.45		
D vitamini					
N.Ö. 3.ay	17.59	(3.37-61.17)	18.33±14.04	6.75	0.034
N.S. 3.ay	18.18	(6.28-33.46)	18.12±6.54		
N.S. 12.ay**	20.36	(1.56-59.77)	24.22±15.16		

* Friedman Testi yapıldı ** Farklılık yaratan grup

Hastaların nakil sonrası GFR ve parathormon değerlerinin değişimine bakıldığında, iki parametre arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Nakil sonrası 1. ay ile 3. ay ölçümleri arasındaki değişime bakıldığında GFR artarken PTH azalmış olmasına rağmen, 6. ay ölçümünde GFR artmasına karşılık PTH da tekrardan yükselmeye başlamış olup, bu durum negatif yönde bir korelasyon oluşmasını engellemiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Nakil Sonrası GFR ve Parathormon Değerlerindeki Değişimin Korelasyonu

Ölçümler	GFR	Parathormon	Spearman Korelasyon Katsayısı*	P değeri
	Ortanca			
Nakil Sonrası 1. ay	62,13	269,70		
Nakil Sonrası 3. ay	66,70	175,70		
Nakil Sonrası 6. ay	69,27	196,39	-0,854	0,073
Nakil Sonrası 12. ay	68,39	189,00		

* Spearman Korelasyon Analizi yapıldı

Hastaların nakil öncesi 3. ay ile nakil sonrası 3. aydaki Parathormon değerinin değişimi istatistiksel olarak incelendiğinde nakil türü açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Nakil Öncesi 3. Ay ve Nakil Sonrası 3. Ay PTH Değerindeki Yüzde Değişimin Nakil Türü ile Karşılaştırılması

Nakil Türü	Nakil Öncesi 3.ay	Nakil Sonrası 3.ay	Yüzde Değişim	MWU	P değeri
Canlı	638.00	153.60	76.31		
Kadavra	1237.00	215.00	82.23	58.00	0.80

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamız Sekonder Hiperparatiroidi hastalarında böbrek nakli sonrası 1. ayda biyokimyasal kan parametrelerinde ciddi değişimler olduğunu, 3. aya kadar bu değişimlerin aynı şekilde devam ettiğini göstermiştir. 6. ay ve sonrasında ise SHPT parametrelerinin tekrar SHPT lehine değiştiğini göstermiştir. İlk 6 aydaki böbrek fonksiyonlarındaki iyileşmeye rağmen transplantasyondan 6 ay sonra hastaların SHPT parametrelerindeki bozulmalar kalıcı bir HPT oluşabilme riski oluşturmaktadır.

Başarılı bir böbrek transplantasyonu sonrasında hastaların %95'inde fosfor, kalsiyum ve PTH seviyeleri normalleşir veya normale yaklaşarak iyileşme gösterir (74). Sekonder hiperparatiroidili hastaların tedavisi ilk olarak ilaç tedavisi olsa da küratif ilaç tedavisi hala geliştirilmeye çalışılmaktadır. SHPT'nin altta yatan nedeni paratiroid hücrelerinin aşırı uyarımı olduğu için, ilaç tedavisi sadece uyarının azaltılmasına odaklanmaktadır (75). Böbreklerin fonksiyonundaki düzelmeye rağmen, transplantasyondan 1 sene sonra hastaların yaklaşık %25'inde kalıcı HPT (tersiyer HPT) süregelen bir sorun olmaya devam etmektedir (76). Başarılı böbrek transplantasyonundan (RT) sonra paratiroid fonksiyonunun doğal seyri ve THPT yatkınlık oluşturan risk faktörleri ve uygun ameliyat prosedürleri hala tam olarak belirlenmemiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, uzun diyaliz süresi, böbrek transplantasyonu öncesi çok büyük boyutlarda paratiroid bezi, nakil öncesi yüksek parathormon seviyeleri, nakil sonrası yüksek kalsiyum ve ALP, THPT için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (77).

Bizim çalışmamızda transplantasyondan sonraki 12 aya kadar BUN ve Kreatinin değerlerinin kademeli olarak düştüğü ve Albumin değerinin ise düzenli olarak yükseldiği saptanmıştır. PTH, fosfor ve magnezyum ilk 3 ayda düşerken 6. ay ve sonrasında tekrar yükselişe geçerken, kalsiyum ise ilk 3 aya kadar düşüp 6. ay sonrasında tekrar yükselişe geçtiği saptanmıştır. Vitamin D ise nakil sonrası 12. aya kadar düzenli olarak artış göstermiş olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Vitamin D hariç diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farkı oluşturan değer, nakil öncesi 3. ayda alınan kan değeridir. Vitamin D de ise, nakil sonrası 12. aydaki değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Nakil öncesi SHPT'deki anormal kan değerlerini takip etmek ve nakil sonrası yanıtı değerlendirmek sekonder hiperparatiroidizmin patofizyolojisini daha iyi anlayabilmek için önemli ve gereklidir ve

bizim çalışmamızda da nakil öncesi değerler ile sonraki değerler arasında yüksek seviyede anlamlı farklılık tespit edildi (78).

Son yıllarda yapılan bir kohort çalışmasında, böbrek naklinin hiperparatiroidizmi vakaların sadece %30,3'ünde bir yılda ve vakaların %56,9'unda iki yılda iyileştirdiğini bulmuştur. Bu prospektif bir çalışma, aynı zamanda bir ile altı ay arasında maksimum iyileşmenin gerçekleştiğini bulmuştur (73). Literatürdeki bu veriler bizim çalışmamızdaki veriler ile uyumlu olup 6. aya kadar hastaların SHPT değerlerinde maksimum iyileşme olduğunu saptadık. Vitamin D değerinde ise 12. aya kadar iyileşme devam etmiş olup bu da literatür ile uyumludur.

Perez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal transplantasyon uygulanan KBH hastalarının %71,8'i canlı verici kullanılarak gerçekleştirilmiş olup kalan organların %28,2'si ölen bağışçılardan gelmiştir. Bizim çalışmamızda da canlı verici %82,1 olup literatürdeki çalışma ile uyumluluk göstermektedir. RT alıcılarının cinsiyetine göre hastaların %58,9'u erkek, %41,4'ü kadındı. Bizim çalışmamızda da erkekler tüm hastaların %59'unu oluşturmuyordu. Hastaların ortalama yaşı 33.49, SD 11.58 idi. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 42.08 ± 11.66 'dır. Yaş ortalaması literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olup, yaşanan ülke, araştırmanın yapıldığı hastane, risk faktörlerine maruziyet, genetik faktörler gibi sebeplerden dolayı düşük bir düzeyde değişkenlik gösterebilir (79).

Perez ve arkadaşlarının renal replasman tedavi yöntemlerinden biri olan böbrek transplantasyonunun kalsiyum, fosfor ve PTH düzeylerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada, fosfor ve PTH düzeylerinin nakil sonrası 1. ayda ani bir düşüş yaşadığı, düşüşün 6. aya kadar devam ettiği, daha sonrasında ise belli bir seviyede sabit kaldığı, 6. aydan sonraki bazı aylarda ise ara yükselişlerin olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda fosfor ve PTH düzeylerinde 1. ayda ani düşüşler olmuş ve 6. aya kadar düşüş devam etmiştir. Bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermiştir (79).

Çalışmaların birçoğunda gözlenen bulgulardan birisi böbrek transplantasyonundan sonraki ilk ayda geçici olarak hipofosfatemi ve hiperkalsemi tablosuydu. Fosfor ve kalsiyum değerleri daha sonrasında genellikle 6. aydan itibaren düzenlenmekte olup, bu fenomeni, ilgili mekanizmaları ve bu geçici fosfor kaybının ve kalsiyum yükselişinin arkasındaki fizyolojik nedeni açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (80).

Bu çalışmamızda kalsiyum ve parathormon için kritik zamanın nakil sonrası 1. ay olduğu saptandı. Kalsiyum seviyesindeki doğal seyrinin nakil sonrası 4. haftada arttığını, parathormon seviyelerinin ise 4. Haftada ciddi bir düşüş yaşadığını bulan Kawarazaki ve arkadaşları tarafından bulgularımız desteklenmektedir (81).

Montemayor ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada transplantasyondan 12 aya kadar PTH düzeylerinin kademeli olarak düştüğünü ve transplantasyondan 6 aya kadar kalsiyum düzeylerinin kademeli olarak arttığını bulmuşlardır. Bundan sonra her iki parametre de 24 aylık takibin sonuna kadar stabil seyretmiştir. Ancak, fosfat seviyeleri ilk 3 ayda kademeli azalmış ancak 3 ve 6 ay sonra tekrar yükselmiş ve takiplerin sonuna kadar sabit izlenmiş. Bu çalışmada bazı parametreler için 6 ay bazıları içinde SHPT açısından 12. ayda maksimum iyileşme gerçekleşmiştir (82). Yapmış olduğumuz çalışma Montemayor ve arkadaşlarını desteklemektedir.

Çalışmamızın güçlü yanlarından birisi, Türkiye’de bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan birisi olması ve daha sonra yapılacak olan ileri çalışmalar için yol gösterici olmasıdır. Çalışmada bulduğumuz bütün sonuçlar literatürde yapılan bütün çalışmalar ile uyumludur.

Çalışmamızın sınırlılıklarına bakıldığında, D vitamini düzeyinin nakil sonrası değişimi sekonder ve kalıcı hiperparatiroidizm açısından çok önemli bir role sahip olabilir ve değerlendirilmesi gerekebilir. D vitamini verilerinin ölçüm maliyeti, sadece bazı haftalarda lokal ölçülmesi gibi nedenlerle bazı aylarda eksik olması, nakil sonrası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklikleri gösterme gücünü azaltmış olabilir ve hangi ayların bizim için kritik olduğunu saptamamızı engellemiş olabilir. Her ne kadar bu çalışmadaki bulduğumuz sonuçlar literatür ile çok yüksek bir seviyede uyumluluk gösterse de topluma genellenebilmesi açısından, gelecekteki çalışmalarda daha fazla sayıda katılımcıyı araştırmaya dahil ederek ve toplumu temsil edebilecek bir örneklem seçerek yapılacak çalışmalar topluma genellenebilir.

Bir diğer sınırlılık ise; çalışmamızda böbrek transplantasyonundan sonra paratiroid fonksiyonunun doğal seyri ve THPT yatkınlık oluşturan risk faktörleri ve uygun ameliyat prosedürleri, greft sonuçları hakkında bilgilerin bulunmaması, nakil öncesi hastaların paratiroidektomi öyküsü, Sinekalset gibi ilaç kullanım öyküsü hakkında da bilgilerin bulunmasıdır. Böbrek transplantasyonundan sonra SHPT’nin seyrini

belirleyebilmek için bu bilgilerin de bulunması araştırmada bulunacak sonuçlar açısından daha faydalı olacaktır.



6. SONUÇ

1. Çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması 42,08 olarak tespit edilmiş olup, hastalarımızın %59'unu erkekler oluşturmaktadır. Canlı vericiden nakil de %82,1 düzeyindedir. Bu bulgularımız literatürde yapılan çalışma ile uyumludur.
2. Çalışmamızdaki bütün SHPT parametrelerinde nakil öncesi ile sonrası arasında yüksek seviyede anlamlı farklılık tespit edildi.
3. Çalışmamızdaki SHPT parametrelerindeki maksimum iyileşme vitamin D hariç 6. ayda tamamlanıp sonrasında parathormon, fosfor ve tekrar yükselişe geçerken, kalsiyum ise tekrar düşüşe geçmiştir. Vitamin D 12. aya kadar iyileşme süreci devam etmiş olup 12. aydaki kan değerleri ile diğer değerler arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. 6. ay sonrasında hastalarda SHPT parametrelerinde iyileşme sonrası yeniden bozulmanın başladığı söylenebilir. Bu veriler literatür ile uyumluluk göstermektedir.
4. Bu çalışmamızda KBH hastalarındaki sekonder hiperparatiroidi parametrelerindeki değişim için kritik zamanın nakil sonrası 1. ay olduğunu saptadık. Kalsiyum seviyesindeki doğal seyrinin nakil sonrası 4. haftada arttığını, parathormon seviyelerinin ise 4. Haftada ciddi bir düşüş yaşadığını bulan birçok çalışma bizim bulgularımız ile uyumluluk göstermiştir.
5. Çalışmamızın sınırlılıklarından birisi D vitamini düzeyinin nakil sonrası değişimi sekonder ve kalıcı hiperparatiroidizm açısından çok önemli bir role sahip olabilir ve değerlendirilmesi gerekebilir. D vitamini verilerinin ölçüm maliyeti, sadece bazı haftalarda lokal ölçülmesi gibi nedenlerle bazı aylarda eksik olması, nakil sonrası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklikleri gösterme gücünü azaltmış olabilir ve hangi ayların bizim için kritik olduğunu saptamamızı engellemiş olabilir.
6. Bir diğer sınırlılık ise; çalışmamızda böbrek transplantasyonundan sonra paratiroid fonksiyonunun doğal seyri ve THPT'ye yatkınlık oluşturan risk faktörleri ve uygun ameliyat prosedürleri, greft sonuçları hakkında bilgilerin bulunmaması, nakil öncesi hastaların paratiroidektomi öyküsü, Sinekalset gibi ilaç kullanım öyküsü hakkında da bilgilerin bulunmasıdır. Böbrek transplantasyonundan sonra SHPT'nin seyrini

belirleyebilmek için bu bilgilerin de bulunması araştırmada bulunacak sonuçlar açısından daha faydalı olacaktır.

7. İlk 6 aydaki böbrek fonksiyonlarındaki iyileşmeye rağmen transplantasyondan 6 ay sonra sonra hastaların SHPT parametrelerindeki bozulmalar kalıcı bir HPT oluşabilme risk oluşturmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management A Review. *Jama*. 2019;322:1294-304.
2. Lazarus JM, Brenner BM . *Chronic renal failure*. In: Fauci AS, Braunwald E, Issalbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998:1513-20.
3. Skorecki K, Green J, Brenner BM. *Kronik böbrek yetmezliği*. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al.Çeviri editörü. Sağlıker Y. Harisson iç hastalıkları prensipleri (cilt 2), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. ve McGraw-Hill Comp. Inc; 2004: 1551-62
4. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21:1798-807.
5. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002; 39: 1-246.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013; 3: 1-150.
7. Altıparmak M R, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. *Kronik Böbrek Yetmezliği Cerrahpaşa İç Hastalıkları Cilt 2*, 2016.
8. İliçin G, Ünal S, Biberođlu K, Akalın S, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları*, 3.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003: 769-77.
9. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney International Supplement*. 2005 Apr;(94):14-8.
10. *Türk Nefroloji Dernegi* (2011). Türkiye 2001 Yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu.
11. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *American journal of*

- kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2003 Oct;42(4):677-84.
12. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama.* 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
 13. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı [https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye Bobrek Hastaliklari Onleme ve Kontrol Programi.pdf](https://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf) Son Erişim Tarihi 15 Ağustos 2022.
 14. Tonelli M, Agarwal S, Cass A, Garcia Garcia G, Jha V, Naicker S, Wang H, Yang CW, O'Donoghue D. How to advocate for the inclusion of chronic kidney disease in a national noncommunicable chronic disease program. *Kidney International.* 2014 Jun;85(6):1269-74.
 15. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. *Pathophysiology and management of chronic kidney disease. Primer on Kidney Diseases.* 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005:444-54.
 16. Davidson AJ. Mouse kidney development. 2009 Jan 15. In: StemBook [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2008-. Figure 1, Structure of the mammalian kidney. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27080/figure/mousekidneydevelopment.F1/>
 17. Murray I, Paolini MA. Histology, Kidney and Glomerulus. [Updated 2022 Apr 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554544/>
 18. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiological reviews.* 2008 Apr;88(2):451-87.
 19. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiological reviews.* 2003 Jan;83(1):253-307.
 20. National Kidney Foundation. Kidney Disease. New York, NY: National Kidney Foundation; 2008. Available at http://www.kidney.org/kidney_disease
 21. El Nahas M. *Chronic renal failure and the uremic syndrome.* Progression of chronic renal failure. Johnson Rj, Freehally J (8eds). In: Comprehensive Clinical

- Nephrology. Mosby (Elsevier limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, USA: 843-56.
22. Yamaguchi J, Tanaka T, Nangaku M. Recent *Advances in understanding of chronic kidney disease*. F1000Res. 2015 Nov 4;4:F1000 Faculty Rev-1212.
 23. Brunner FP, Selwood NH on behalf of the EDTA Registry Committee. Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney International* 1992; 42 [Suppl 38]:4-15.
 24. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements* 2013; 3:19
 25. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. *Pathophysiology and management of chronic kidney disease. Primer on Kidney Diseases*. 4th ed. Greenberg A (ed). Elsevier Saunders. Philadelphia, 2005, p:444-54.
 26. Winearls CG. Clinical evaluation and manifestations of Chronic Renal Failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Jhonson RJ, Feehally J, (eds). Mosby. Edinburgh, 2003, p:857-72.
 27. Akpolat T., Utaş C., Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı* 4. Baskı 2007.
 28. Potts JT. Chemistry and physiology of parathyroid hormone. *Clinical endocrinology*. (Oxf). 1976;5 Suppl:307-15.
 29. Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney international Supplement*. 2005 Jun;(95):8-12.
 30. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017 Dec;70(6):737-51.
 31. Stehman-Breen C, Muirhead N, Thorning D, Sherrard D. Secondary hyperparathyroidism complicated by parathyromatosis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1996 Oct;28(4):502-7.

32. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015 Dec;400(8):907-27.
33. Van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2020 Dec;109(4):271-8
34. Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007 Nov 08;357(19):1980-1; author reply 1981-2.
35. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2009 Sep-Oct;22(5):574-81.
36. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, Westin G, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *The Journal of endocrinology*. 2007 Oct;195(1):125-31
37. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *The Permanente journal*. 2016 Summer;20(3):15-127
38. Arnaud CD. *The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia*. In JB Wyngaardeen, LH Smith Jr.(eds). Cecil Textbook of Medicine. 17 th ed. WB Saunders Comp., Philadelphia, 1985:1431-51.
39. Chertow BS, Baylink DJ, Wergedal JE et al. Decrease in serum immuno reactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone secretion in vitro by 1,25-dihydroxycholecalciferol. *The Journal of clinical investigation*. 1975; 56: 668-78.
40. Massry SG, Coburn JW, Kleeman CR. Evidence for suppression of parathyroid gland activity by hypermagnesemia. *The Journal of clinical investigation*. 1970; 49: 1619-29.
41. Silver J, Naveh-Marry T, Mater H, et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1986; 78: 1296-301.

42. Au WYW, Raisz LG. Restoration of parathyroid responsiveness in vitamin D deficient rats by parenteral calcium or dietary lactose. *The Journal of clinical investigation*. 1967; 46: 1572.
43. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D deficiency rickets. *The Journal of pediatrics*. 1995; 126: 736-41.
44. Talmage RV, Krintz RW, Buchanan GD. Effect of parathyroid extract and phosphate salts on renal calcium and phosphate excretion after parathyroidectomy. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1955; 88: 600-4.
45. Arnaud CD, Goldsmith RS, Bordier PJ, et al. Influence of immunoheterogeneity of circulating parathyroid hormone on results of radioimmunoassay of serum in man. *The American journal of medicine*. 1967; 57: 43-50.
46. Ney RL, Kelly G, Bartter FC. Actions of vitamin D independent of the parathyroid glands. *Endocrinology*. 1968; 82: 760-6.
47. Rico H, Paramo P, Molino JP, et al. Osteocalcin, parathormone and hypercalciuria. *European Urology*. 1988; 15: 239-42.
48. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995; 25: 663-79.
49. Klein RF, Nissenson RA. *Parathyroid hormone assays*, In Nissenson AR, Fine RN (eds.) *Dialysis Therapy*. 1st ed. Hanley and Belfus Inc., Philadelphia, 1986, pp 192-5.
50. Massry SG, Coburn JW, Mordecai M et al. Secondary Hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Archives of internal medicine*. 1969; 124: 431-41.
51. De Luca HF. Vitamin D metabolism and function. *Archives of internal medicine*. 1978; 138: 835-47.
52. London GM, Vernejoul MC, Fabiani F. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1987; 32:900-7.

53. Tessitore N, Lund B, Sorensen OH. Vitamin D metabolites in patients with early renal failure: Effects of dietary phosphate restriction and calcium supplementation. *Kidney international*. 1983; 24: 104.
54. Mennes P, Rosenbaum R, Martin K, Slatopolsky E. Hypomagnesemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal disease. *Annals of internal medicine*. 1978; 88: 206-9.
55. Slatopolsky E. *Renal osteodystrophy*. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds). Cecil Textbook of Medicine. 17 th ed.. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1985. pp 1453-6.
56. Voigts AL, Felsenfeld AJ, Llach F. The effects of calciferol and its metabolites on patients with chronic renal failure. II. Calcitriol, 1 alpha-hydroxyvitamin D3, and 24,25-dihydroxyvitamin D3. *Archives of internal medicine*. 1983 Jun;143(6):1205-11.
57. Coburn JW; Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Archives of internal medicine*. 1969; 124:302-11.
58. Ibels LS, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *The New England journal of medicine*. 1978 Jan 19;298(3):122-6.
59. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995 May;25(5):663-79.
60. Hodsman AB. *Use of vitamin D sterols in the management of renal osteodystrophy*. In Nissenson AR, Fine RN (eds). Dialysis Therapy. 1 st ed. Hanley and Belfus Inc., Philadelphia, 1986 pp 183-8.
61. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G, Slatopolsky E. Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney International* 1983; 23:699-704.
62. Iarusiripitat C, Shapiro JJ, Chan L, et al. Reduction of remnant nephron hypermetabolism by protein restriction. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1991;18(3):367-74.

63. Alfrey AC. Aluminum metabolism and toxicity in uremia. *Journal of UOEH*. 1987;9(Suppl): 123-32.
64. Alfrey AC. Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure. *Therapeutic drug monitoring*. 1993;15(6):593-7.
65. Burke SK, Amin NS, Incerti C, et al. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a phosphatebinding polymer, does not alter the pharmacokinetics of two commonly used antihypertensives in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology*. 2001; 41(2): 199-205.
66. Nagona N, Miyata S, Obana S, et al. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a noncalcaemic phosphate binder, arrests parathyroid gland hyperplasia in rats with progressive chronic renal insufficiency. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001; 16(9): 1870-8.
67. Silver J, Naveh-Marry T, Mater H, et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *The Journal of clinical investigation*. 1986; 78: 1296-301.
68. Maung HM, Elangovan L, Frazao JM, Bower JD, Kelley BJ, Acchiardo SR. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1-hydroxyvitamin D) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A sequential comparison. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001; 37: 532-43.
69. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electrone beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1996; 27: 394-401.
70. Andress DI. New therapies raise new issues for lowering parathyroid hormone levels in uremic patients. *Seminars in Dialysis* 1999; 12: 282-4.
71. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1999; 14: 828-33.

72. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 22.6 (2007): 1730-7.
73. Evenepoel, P., Claes, K., Kuypers, D., Maes, B., Bammens, B., & Vanrenterghem, Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study." *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 19.5 (2004): 1281-7.
74. Prescott JD, Stephen A. *Secondary and tertiary hyperparathyroidism*. In: Cameron JL, Cameron AM (eds). *Current Surgical Therapy*. 11th ed. Philadelphia-Elsevier Saunders 2014;673-6.
75. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010;43: 433-40.
76. Tseng PY, Yang WC, Yang CY, Tarng DC. Long-term outcomes of parathyroidectomy in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism." *Kidney and Blood Pressure Research*. 40.4 (2015): 386-94.
77. Voigts AL, Felsenfeld AJ, Llach F. Characteristics of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *World journal of surgery*. 40.3 (2016): 600-6.
78. Lou I, Foley D, Odorico SK, Levenson G, Schneider DF, Sippel R, Chen H. How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism? *Annals of surgery*. 2015 Oct;262(4):653-9.
79. Pérez, R. E, Santiago, J. C, López, M. C, Morales, K. B. R., Camberos, P. A. Z. et al. Behavior of Calcium, Phosphorus, and Parathormone Before Transplantation and in Months 1, 3, 6, 9, and 12 After Transplantation. In *Transplantation proceedings*. 2020 May;52(4):1152-56.
80. Gomes LK, Custódio MR, Contieri FL, Riella MC, Nascimento MM. Persistent disorders of mineral metabolism after one year of kidney transplantation. *Brazilian Journal of Nephrology*. 38 (2016): 282-7.

81. Kawarazaki, H., Shibagaki, Y., Fukumoto, S., Kido, R., Ando, K., et al. Natural History of Mineral and Bone Disorders After Living-Donor Kidney Transplantation: A One-Year Prospective Observational Study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2011;15(5):481-7.
82. Garcia-Montemayor V, Sánchez-Agesta M, Agüera ML, Calle Ó, Navarro MD, Rodríguez A, Aljama P. Influence of Pre-renal Transplant Secondary Hyperparathyroidism on Later Evolution After Transplantation. *Transplantation proceedings*. 2019 Mar;51(2):344-9.



EKLER

EK.1. Etik Kurul Onay Formu

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU (Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu)			
Oturum Tarihi	Oturum Sayısı	Karar Sayısı	
14.12.2021	25	2021/2835	
Çalışma Adı:	Renal Transplantasyon Hastalarında Renal Transplantasyon Öncesi ve Sonrası Sekonder Hiperparatiroidizmin Seyri		
Araştırmacılar:	Doç. Dr. Özkan ULUTAŞ (Yürütücü) Arş. Gör. Ahmet UÇAR (Yardımcı Araştırmacı)		
Başvurunuz; üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olup- olmadığı hususundaki başvurusuna ilişkin raportör raporu görüşüldü. Çalışma Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından değerlendirildiğinde <u>çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna;</u> oy birliği ile karar verilmiştir.			
Prof. Dr. Osman CELBİŞ Etik Kurul Başkanı			
Prof. Dr. Kadir ERTEM Etik Kurul Başkan Yrd.	KATILDI	Prof. Dr. Barış OTLU Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Dinçer ÖZGÖR Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Sermin TİMUR TAŞHAN Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Ahmet KOÇ Etik Kurul Üyesi	KATILDI