

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SEKONDER HİPERPARATİROİDİSİ OLAN HEMODİYALİZ
HASTALARINDA KALSİMİMETİK TEDAVİ İLE CERRAHİ
TEDAVİ ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Alper ZENGER

Trabzon-2024

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SEKONDER HİPERPARATİROİDİSİ OLAN HEMODİYALİZ
HASTALARINDA KALSİMİMETİK TEDAVİ İLE CERRAHİ
TEDAVİ ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Alper ZENGER

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Özge ÜÇÜNCÜ

Trabzon-2024

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri ve katkıları için tez danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Özge ÜÇÜNCÜ'ye;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocalarıma, uzmanlarıma, kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca varlıklarını ve desteklerini hissettiğim annem Nezahat ZENGER'e, babam Hikmet ZENGER'e, abim Serkan ZENGER'e ;

Tüm kalbimle sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Alper ZENGER

Trabzon, 2024

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile hemodiyaliz hastalarında morbidite ve mortalite riskini önemli ölçüde arttıran sekonder hiperparatiroidi durumunda, tedavide kullanılan kalsimimetik tedavi ile cerrahi tedavi sonuçlarını değerlendirmek, morbidite ve mortalite üzerine etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015 – Aralık 2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi hemodiyaliz ünitesi, endokrinoloji polikliniği, nefroloji polikliniğinde takip edilen sekonder hiperparatiroidi nedeni ile kalsimimetik tedavi ya da cerrahi tedavi uygulanan 98 hemodiyaliz hastası çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük, gebe, yeterli hastane kayıt ve işlemi olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların tedavi başlangıcındaki, tedavinin 6, 12 ve 18. ayındaki Ca, P, CaxP, PTH, Hb, Ferritin, Crp, Lenfosit, Nötrofil değerleri ve takipteki mortalite ve morbiditeleri karşılaştırıldı. Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Mann-whitney u ve ki-kare ile istatistiksel analizler yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı analizleri kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi, sayısal değişkenler için ortalama (ort), standart sapma (ss) medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (maks) değerleri ile verildi. Zamanla laboratuvar değerlerindeki değişime tedavinin etkisi, hastalık gruplarına göre ayrı ayrı tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelendi. İstatistiksel analizler sonucunda elde edilen p değerleri, $\alpha = 0.05$ anlamlılık seviyesinde %95 güven aralığında değerlendirilecek ve p değerleri 0,05'den küçük bulunduğunda karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Tüm hastaların yaş ortalaması 49.60 ± 14.54 ' idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 40'ı kadın (%40.8), 58'i erkekti (%59.2). Hastalardan 78'i sinekalset tedavisi alırken, 20'sine paratiroidektomi tedavisi uygulanmıştır. 18 aylık takip sonucunda paratiroidektomi yapılan hasta grubunda tedavi sonrası takipte daha düşük Ca, P, CaxP, PTH, Ferritin düzeyleri görülmüş, daha az kalp yetmezliği gelişmiş ve takipte exitus gelişmemiştir. İki tedavi modalitesi arasında anemi gelişimi veya anemi nedeni ile alınan tedavi ihtiyacında değişiklik açısından farklılık izlenmemiştir.

Sonuç: 18 aylık takip sonucunda paratiroidektomi yapılan grupta sinekalset grubuna göre serum Ca, P, CaxP, PTH düzeyinin anlamlı olarak düşük olması nedeniyle sekonder hiperparatiroidi tedavisinde paratiroidektominin sinekalset tedavisine göre daha etkin olduğu kanaatine varılmıştır. Cerrahi grubunda ferritin düzeyinin kalsimimetik tedavi grubuna göre anlamlı olarak düşük olması ve CRP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile kalsimimetik tedavi grubuna göre anlamlılık sınırında düşük olması inflamasyonun cerrahi grubunda daha az olduğu ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyon riskinin daha az olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Sekonder Hiperparatiroidi, Sinekalset, Paratiroidektomi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the results of calcimimetic therapy and surgical treatment in the treatment of secondary hyperparathyroidism, which significantly increases the risk of morbidity and mortality in hemodialysis patients, and to examine their effects on morbidity and mortality.

Materials and Methods: Between January 2015 and December 2022, 98 hemodialysis patients who were followed up in the hemodialysis unit, endocrinology outpatient clinic and nephrology outpatient clinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital and who underwent calcimimetic therapy or surgical treatment for secondary hyperparathyroidism were included in the study. Patients under 18 years of age, pregnant women, and patients without adequate hospital records and procedures were excluded from the study. Ca, P, CaxP, PTH, Hb, Ferritin, Crp, Lymphocytes, Neutrophils and mortality and morbidity at baseline, 6, 12 and 18 months of treatment were compared. SPSS 23.0 statistical package program was used for data analysis. Mann-whitney u and chi-square statistical analyses were performed. Descriptive analyses of the evaluation results were given as number (n) and percentage (%) for categorical variables, and mean (mean), standard deviation (SD), median (median), minimum (min), and maximum (max) values for numerical variables. The effect of treatment on the change in laboratory values over time was analyzed using repeated measures analysis of variance separately according to disease groups. The p values obtained as a result of statistical analyses were evaluated at $\alpha=0.05$ significance level with 95% confidence interval and comparisons were considered statistically significant when p values were less than 0.05.

Results: A total of 98 patients over the age of 18 years were included in our study. The mean age of all patients was 49.60 ± 14.54 years. Of the patients included in the study, 40 were female (40.8%) and 58 were male (59.2%). While 78 patients received cinacalcet treatment, 20 patients underwent parathyroidectomy. After 18 months of follow-up, lower Ca, P, CaxP, PTH, Ferritin levels were observed in the parathyroidectomized patient group, less heart failure developed and no exitus occurred during follow-up. There was no

difference between the two treatment modalities in terms of development of anemia or change in the need for treatment for anemia.

Conclusion: After 18 months of follow-up, serum Ca, P, CaxP, PTH levels were significantly lower in the parathyroidectomy group than in the calcimimetic group, suggesting that parathyroidectomy was more effective than calcimimetic treatment in the treatment of secondary hyperparathyroidism. The fact that the ferritin level was significantly lower in the surgical group than in the calcimimetic treatment group and the CRP level was lower than in the calcimimetic treatment group even though it was not statistically significant, it was concluded that inflammation was less in the surgical group and the risk of complications that may develop due to this would be less.

Keywords: Hemodialysis, Secondary Hyperparathyroidism, Cinacalcet, Parathyroidectomy

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.2 Kronik Böbrek Hastalığı İlişkili Komplikasyonlar	3
2.2.1 Volüm Artışı	3
2.2.2 Hiperkalemi.....	4
2.2.3 Metabolik Asidoz.....	4
2.2.4 Anemi	4
2.2.5 Kardiyovasküler Hastalık.....	5
2.2.6 Kronik Böbrek Hastalığı Mineral ve Kemik Bozukluğu (CKD-MBD)	5
2.2.6.1 Sekonder Hiperparatiroidi.....	6
2.3 Sekonder Hiperparatiroidi Klinik ve Laboratuvar Bulguları	9
2.4 Sekonder Hiperparatiroidi Tedavisi	9

2.4.1 Hiperfosfatemi Tedavisi	9
2.4.1.1 Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar	10
2.4.1.2 Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar	10
2.4.2 Vitamin D Reseptör analogları	11
2.4.3 Kalsimimetikler.....	11
2.4.4 Paratiroidektomi	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
7.KAYNAKÇA.....	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: KDIGO 2012 kronik böbrek böbrek hastalığı sınıflaması	3
2.2.6.1 Sekonder Hiperparatiroidi	6
Tablo 2: Hemodiyaliz hastalarının demografik özellikleri	16
Tablo 3: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	17
Tablo 4: Kalsimimetik tedavi uygulanan vakaların biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	18
Tablo 5: Cerrahi tedavi uygulanan vakaların biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	19
Tablo 6: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların tedavi başlangıcındaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	20
Tablo 7: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların tedavinin 6.ayındaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	21
Tablo 8: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların tedavinin 12.ayındaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	22
Tablo 9: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların tedavinin 18.ayındaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	23
Tablo 10: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların takibinde gelişen morbidite ve mortalite oranları	24
Tablo 11: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan hastalarda anemi tedavisi ihtiyacı	25
Tablo 12: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi alan hastaların paratiroid bez görüntülemesi ve cerrahi olanların patoloji sonuçları	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sekonder hiperparatiroidinin patofizyolojisi (16)7

Şekil 2: Sekonder hiperparatiroidi ilişkili paratiroid bezde hiperplazik ve nodüler değişim .8



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACE İNHİBİTÖRÜ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ALP	Alkalen Fosfataz
CA	Kalsiyum
CaSR	Kalsiyum Duyarlı Reseptör
CRP	C-Reaktif Protein
EVOLVE	Sinakalset Tedavisinin Kardiyovasküler Olayları Düşürme Açısından Değerlendirilmesi
FGF-23	Fibroblast Growth Faktör-23
FGFR-1	Fibroblast Growth Faktör Reseptörü-1
GFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı
HB	Hemoglobin
HD	Hemodiyaliz
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
P	Fosfor
PTH	Parathormon
USG	Ultrasonografi
VDR	Vitamin D Reseptörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı ve takibinde son dönem böbrek yetmezliği ülkemizde ve dünyada artan oranlarla karşımıza çıkmaktadır. Diyalize giren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizm, hızlanmış vasküler kalsifikasyona ek olarak kemik ağrısı ve kırıklarla ilişkilidir. Artmış fosfor, paratiroid hormonu (PTH), kalsiyum, alkalik fosfataz ve fibroblast büyüme faktörü 23 düzeylerinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Sekonder hiperparatiroidizmin patogenezi; düzeltilmiş kalsiyum, fosfor ve D vitamininin metabolik bozukluğuna verilen fizyolojik bir yanıttan kaynaklanan böbrek yetmezliğinin neden olduğu paratiroid hormon hipersekresyonuna dayanan trade-off hipotezi ile temellendirilir. Böbrek yetmezliği olan diyaliz hastalarında paratiroid hormonunun işlevi, fizyolojik mineral dengesinin kontrolü bozulur ve hiperparatiroidizm ilerler (2). Kalsiyum sensitif reseptör (CaSR), Ca^{+2} düzenlemesinde çok önemli bir rol oynayan C sınıfı G proteinine bağlı reseptör (C-GPCR) ailesinin bir üyesidir. CaSR disfonksiyonu, KBH hastalarında sekonder hiperparatiroidizmin ilerlemesine katkıda bulunur. Kronik böbrek hastalığında hiperfosfatemi ve azalmış $1,25(OH)_2D_3$ sentezinden kaynaklanan hipokalsemi, PTH sekresyonunu yükselterek CaSR'yi devre dışı bırakır (3). Sinakalset, paratiroid bez üzerindeki kalsiyum algılayıcı reseptörü aktive eden bir kalsimimetiktir. Randomize kontrollü çalışmalarda kalsiyum ve fosforun yanı sıra PTH seviyelerinin düşürülmesinde etkinlik gösterdikten sonra sekonder hiperparatiroidizmin tedavisi için onay almıştır (4). Sinakalset Tedavisinin Kardiyovasküler Olayları Düşürme Açısından Değerlendirilmesi (EVOLVE) çalışmasında, diyalize giren sekonder hiperparatiroidizmli hastalarda sinakalsetin ölüm riskini veya majör kardiyovasküler morbidite riskini azaltmadığı gösterilmiştir (5). Kalsimimetik analogları, kalsimimetikler veya kalsitriol tedavisi ile başarısız olan ciddi hiperparatiroidizmi olan hastalarda paratiroidektomi önerilmektedir (6). Son dönem böbrek yetmezliği olan sekonder hiperparatiroidizmli hastalarda yapılan paratiroidektominin başka bir endikasyon için yapılan paratiroidektomiye kıyasla komplikasyon ve ölüm oranı daha yüksektir (7). Hem sinekalset hem de paratiroidektomi tedavileri ile sekonder hiperparatiroidizmin sebep olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması, komplikasyonların izlemi ve bu iki tedavinin araştırılması üzerine veriler sınırlıdır. Araştırma bu konularla ilgili yeni veriler elde etmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin işlevindeki ve/veya yapısındaki değişikliklere bağlı olarak gelişen klinik bir sendromdur. Geri dönüşümsüz, yavaş ve ilerleyici seyir ile karakterizedir. Özellikle kardiyovasküler sistem olmak üzere yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (8).

2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı; böbreğin yapısal ve/veya işlevsel anormalliklerini tanımlayan aşağıda belirtilen durumlardan en az birinin 3 aydan daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanmaktadır.

1) Böbrek hasar belirtilerinin varlığı (bir veya daha fazlası)

- Albüminüri ($>30\text{mg}/24\text{h}$, spot idrar albümin/kreatinin: $>30\text{mg/g}$)
- Anormal idrar sedimenti
- Tübüler hasar ilişkili elektrolit veya idrar anormallikler
- Histolojik olarak tespit edilmiş anormallik
- Görüntüleme ile tespit edilen yapısal anormallik
- Böbrek nakli öyküsü

2) GFR'nin $60\text{ ml/dk}/1.73\text{ m}^2$ altında olması

KBH ile ilişkili komplikasyonlar, hastalığın hızla ilerlemesine ve özellikle kardiyovasküler sistem ilişkili morbidite/mortaliteye katkıda bulunabilir. Erken dönemde KBH; çoğunlukla asemptomatiktir ve semptomlar ancak böbrek fonksiyonunda azalma ve hastalıkla ilişkili diğer komorbiditeler oluştuğunda ortaya çıkar. Hastalığın ileri evrelerinde, böbrek fonksiyonları önemli ölçüde bozulduğunda, hastalar sadece diyaliz veya böbrek nakli ile tedavi edilebilir. Sınırlı tedavi seçenekleriyle, artan hem yaşlı popülasyon hem de hastalıkla ilişkili komorbidite prevalansı ile birlikte, KBH prevalansı da artacaktır (9).

2012 KDIGO Kılavuzuna göre KBH hastaları GFR ve albüminüri miktarları

doğrultusunda sınıflandırılmaktadır.

Tablo 1: KDIGO 2012 kronik böbrek böbrek hastalığı sınıflaması

Guide to Frequency of monitoring(number of times per year) by GFR and Albuminuria Category			Persistent albuminuria categories		
			Description and range		
			A1	A2	A3
			Normal-hafif artmış	Orta artmış	Şiddetli artmış
			<30 MG/G	30-300 MG/KG	>300 MG/G
G1	Normal or yüksek	>90	1 ya da KBH	1	2
G2	Hafif azalmış	60-89	1 ya da KBH	1	2
G3A	Hafif- orta azalmış	45-59	1	2	3
G3b	Orta- şiddetli azalmış	30-44	2	3	3
G4	Şiddetli azalmış	15-29	3	3	4+
G5	Böbrek yetmezliği	<15	4+	4+	4+

2.2 Kronik Böbrek Hastalığı İlişkili Komplikasyonlar

Kronik böbrek hastalığı seyrinde, böbrek fonksiyonunun azalması sonucunda çeşitli bozukluklar ortaya çıkabilir.

2.2.1 Volüm Artışı

Hastalarda GFR 10 ila 15 mL/dk/1,73 m²'nin altına düşene kadar sodyum ve intravasküler volüm dengesi korunur. Ancak hafif veya orta şiddetli KBH'si olan hastalarda da yoğun sodyum alımına bağlı volüm artışı izlenebilir. KBH'li hastalarda volüm artışı, sodyum fakir diyet ve loop diüretik ile tedavi edilir. Ayrıca diyetle sodyum alımının azalması ile intraglomüler basınç azaltılarak kronik böbrek hastalığının

progresyonu da yavaşlatılır. KDIGO, kronik böbrek hastalığı olanlarda günlük sodyum alımının 2 gr ile sınırlandırılmasını önermektedir.

2.2.2 Hiperkalemi

Kronik böbrek hastalığı seyrinde aldosteron sekresyonu ve distal akım korunduğu sürece normokalemi sağlanır. Hiperkalemi; oligüri, diyetle yüksek potasyum alımı, doku yıkımında artış, hiperkalemiye neden olan ilaç alımı (ACE inhibitörü, ARB) olan hastalarda ortaya çıkar.

Hiperkaleminin önlenmesi için günlük 1500 ila 2700 mg'lık potasyum fakir diyet verilmeli ve hiperkalemiye neden olan ilaçlardan kaçınılmalıdır (10).

2.2.3 Metabolik Asidoz

Kronik böbrek hastalığı seyrinde nefron sayısı azaldıkça, gerekli asit atılımının idamesi nefron başına amonyum atılımının artışı ile sağlanır. Ancak GFR 40-50 mL/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde nefron başına amonyum atılımı normalin 3-4 katına kadar artsa da asit-baz dengesi sağlanamaz. Bunun sonucunda hidrojen iyonları vücutta tutulmaya başlar.

Metabolik asidoz geliştiğinde hastalara sodyum bikarbonat içerikli alkali tedavi başlanır. KDIGO önerisine amaç hastaların bikarbonat seviyesini 23-29 mEq/L veya 24 ila 26 mEq/L arasında tutmaktır. Bu amaçla hastaların alkali tedavileri düzenlenir (11).

2.2.4 Anemi

GFR <30 mL/dk/1,73 m² olduğunda daha sık olmakla birlikte eritropoietin üretiminde azalma ve eritrosit yaşam süresinin azalması ile ilişkili olarak normokrom normositer anemi gelişir. Bu sebeple KDIGO kılavuzu doğrultusunda evre 3 KBH hastalarında en az yılda bir, evre 4-5 KBH hastalarında en az altı ayda bir, hemodiyaliz hastalarında en az 3 ayda bir hemoglobin (Hb) konsantrasyonu takibi yapılmalıdır. Anemi değerlendirilmesine Hb değeri kadınlarda <12gr/dl, erkeklerde 13 gr/dl olduğunda başlanmalıdır. Renal anemi tanısı diğer anemi nedenlerinin dışlanması ile konulur. Tedavide oral veya paranteral demir preparatları ile eritropoez uyarıcı ajanlar kullanılır.

2.2.5 Kardiyovasküler Hastalık

Kronik böbrek hastalığı, tek başına kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Bunun dışında KBH hasta grubunun komorbid diabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom gibi ek hastalıklarının bulunması nedeni ile kardiyovasküler ölüm riski, son dönem böbrek yetmezliği gelişiminden daha fazladır.

Kardiyovasküler hastalığın önlenmesi ve yönetimi, KBH'li hastalar için kritik öneme sahiptir (12). Koroner ve periferik ateroskleroz gelişimi, yüksek serum fosfor, kalsiyum ve PTH düzeyleri ile ilişkilidir.

2.2.6 Kronik Böbrek Hastalığı Mineral ve Kemik Bozukluğu (CKD-MBD)

KBH'nin erken dönemlerinde fosfor tutulumuna eğilim nedeni ile hiperfosfatemi gelişir. Bunun sonucunda fosfor retansiyonu ilişkili sekonder hiperparatiroidi izlenebilir. KBH başlangıcında, GFR $>30 \text{ mL/dk/1,73m}^2$ olduğu dönemde PTH artışı hiperfosfatemiyi ve hipokalsemiyi engeller. Ancak ilerleyen süreçte sekonder hiperparatiroidi ve renal osteodistrofi gelişir. Diyetle alınan fosforun kısıtlanması ve oral fosfor bağlayıcılar sekonder hiperparatiroidi gelişimini önleyebilir. Ancak tedavi ile artan kalsiyum alımı, koroner arter kalsifikasyonunu artırabilir (13).

KDIGO kılavuzu serum PTH'si ile birlikte kemik spesifik alkalen fosfatazın birlikte kullanılmasının altta yatan kemik hastalığının belirlenmesinde başarılı olduğunu göstermiştir. PTH'nin tek başına kullanılması altta yatan hastalığın belirlenmesinde başarılı değildir.

Renal osteodistrofi terimi ise kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkili kemik histolojisindeki spesifik değişiklikleri ifade eder. Tanıda altın standart kemik biyopsisi olmakla beraber işlemin invaziv ve maliyetinin yüksek olması sebebi ile kemik turnoverının teşhisi ve izlenmesi için çeşitli kemik biyobelirteçleri kullanılmıştır. Kemik döngüsü, kemik yapımı ve yıkımının oranı olarak nitelendirilebilir ve sekonder hiperparatiroidizmin derecesini gösterir.

PTH sekresyonundaki artma ile renal tübüler kalsiyum absorpsiyonu artar, fosforun geri emilimi azalır, vitamin D sentezinde artış sağlanır ve kemik doku döngüsü hızlanır.

Böylece hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivite artar, peritrabeküler fibrozis gelişir. Sekonder hiperparatiroidide en sık görülen kemik hastalığı osteoitis fibrozadır. Kronik böbrek hastalarında kemik döngüsünün sağlanabilmesi için PTH' nın 2-3 kat daha fazla olması gerekmektedir. Mikst tipinde ise mineralize olmamış kemik doku artışı ve aynı zamanda kemik iliği fibrozisi birlikte görülmektedir. Bu hastalarda yeterli kalsiyum replasmanı yapılmadığı için kemik mineralizasyonu tamamlanamamaktadır.

KBH ilişkili osteoblast ve osteoklast yapımı azalmıştır. Mineralize olmamış osteoid dokunun arttığı duruma osteomalazi, osteoid dokunun artmadığı duruma da adinamik tipte kemik hastalığı denir. Parathormonun aşırı baskılanması, diyabet ve ileri yaş adinamik kemik hastalığının başlıca sebepleridir. Alüminyum toksisitesi ise bir başka etyolojik neden olmasına rağmen, son yıllarda daha az alüminyum kullanılması nedeniyle artık daha ender görülmektedir (14, 15).

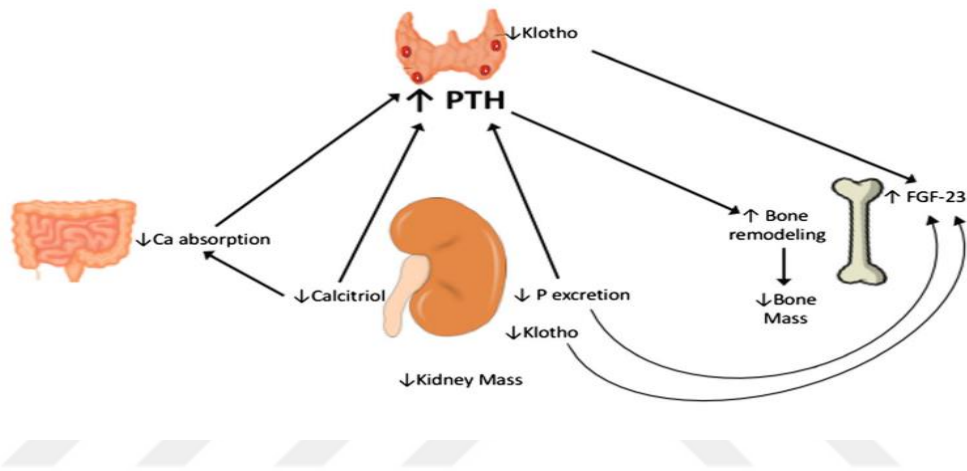
2.2.6.1 Sekonder Hiperparatiroidi

KBH'lı hastalarda mortalite, klasik olmayan risk faktörleri olan inflamasyon, oksidatif stres, anemi ve kemik mineral bozuklukları ile ilişkilidir. Kronik böbrek hastalığı ilişkili kemik mineral bozukluğu kemik turnoverı, mineralizasyonu ve kemik volümü üzerine etki ederek, serum kalsiyum, fosfor, PTH, vitamin D ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) seviyelerinde değişikliğe yol açar. Ayrıca iskelet büyüme defekti ve kırılabilirliğinin yanı sıra, başta vasküler olmak üzere iskelet dışı kalsifikasyona neden olur. Artmış mortalite, kardiyovasküler hastalık ve kemik kırıkları ile ilişkilidir. Kronik böbrek hastalığı ilişkili kemik mineral bozukluğu hastaneye yatışta ve normal popülasyona göre kırık riskinde iki kat artışa neden olur (16).

Sekonder hiperparatiroidi KBH'nın ileri evrelerinde bozulan böbrek fonksiyonlarına bir yanıt olarak ortaya çıkar. Sekonder hiperparatiroidi, paratiroid hücre hiperplazisinin eşlik ettiği PTH sentez ve sekresyonu ile karakterizedir. Klasik olarak KBH sürecinde ortaya çıkan hipokalsemi, hiperfosfatemi, 1,25D₃ eksikliği sekonder hiperparatiroidi gelişimine neden olur. Bunlarla birlikte FGF23 de patofizyolojide önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (17).

KBH'nın erken evrelerinde artmış renal fosfor (P) yükü oluşmaya başlar. PTH ve

FGF23 bu yükü azaltmaya çalışırken, artmış FGF23 nedeni ile 1,25D₃ düzeyi düşer, hipokalsemi gelişir ve bunun sonucunda PTH üretimi uyarılır. Tübüler P birikimi ve ilerleyici GFR azalması FGF23'ün etkisine direnç oluşturan klothonun renal ekspresyonunu azaltır. Bu nedenle FGF23 daha da artar ve 1,25D₃ seviyeleri daha da azalarak sekonder hiperparatiroidizm gelişir. KBH evre 4'te nefron sayısı PTH ve FGF23'teki artışların, P atılımını arttıramayacağı noktaya geldiğinde hipokalsemi ve hiperfosfatemi gelişir. Bunların sonucunda paratiroid bezinde nodüler yapı gelişerek paratiroid reseptör ekspresyonunda ilerleyici bir azalma oluşur (18).



Şekil 1: Sekonder hiperparatiroidinin patofizyolojisi (16)

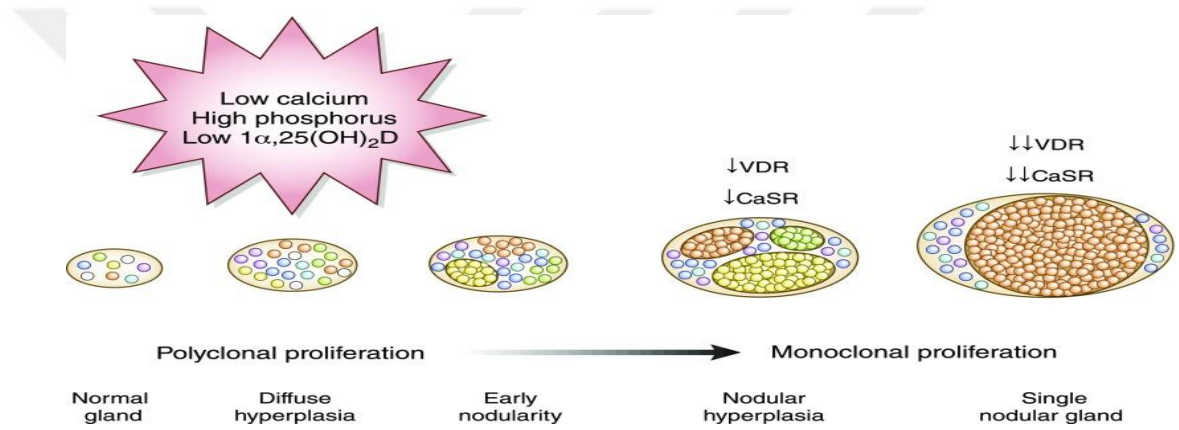
Diyaliz hastalarında hiperfosfatemi direkt olarak PTH sekresyonunu stimüle ederek paratiroid hiperplazisine neden olur. Artmış P yükü normokalsemiye rağmen PTH salgılanmasını sağlayan CaSR aktivasyonunu engeller. Ayrıca PTH'ın etkilerine karşı iskelet direnci sağlar (19).

Klotho, esas olarak renal proksimal tübül yüzey membranından eksprese edilen FGF23 reseptörünü aktive eden transmembran bir proteindir. Klotho doğrudan FGF23'e bağlanmamakla birlikte FGF23'ün kendi reseptörüne bağlanmasına olan afinitesi artırır. Bu nedenle, klotho eksikliğinde FGF23 artarken, bu da azalmış 1,25 vitamin D₃ yoluyla klotho eksikliğini artırır. Klotho, FGF23'ün koreseptörü olarak görev yapmakla beraber PTH sentezini ve paratiroid proliferasyonunu baskılamada da rol alır (20).

Birçok çalışmada FGF23'ün PTH üretimini spesifik paratiroid reseptör FGFR1(FGF23 reseptörü)- Klotho üzerinden baskıladığı gösterilmiştir. Ancak paratiroid

hiperplazisinin gelişmesiyle birlikte Klotho ekspresyonunun azaldığı ve artmış FGF23'ün PTH üretimini ve paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe edemediği gösterilmiştir (21).

D vitamini, PTH transkripsiyonunu suprese etmek için paratiroid bezindeki vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden etki eder ancak PTH sekresyonunu baskılamaz. D vitamini konsantrasyonlarındaki azalma paratiroid hücrelerindeki VDR sayısını da azaltır. Bunların sonucunda vitamin D eksikliği ve azalmış reseptör sayısı hem paratiroid ana hücre hiperplazisini hem de non-genomik etkiler yoluyla nodül oluşumunu teşvik eder.



Şekil 2: Sekonder hiperparatiriodi ilişkili paratiroid bezde hiperplazik ve nodüler değişim (22)

KBH'nın erken evresinde P retansiyonu ilişkili FGF23, PTH artışından önce artmaya başlar. Yükselmiş FGF23, 1,25D3 oluşumunu azaltarak paratiroid hiperplazisine sebep olur. Hiperplastik paratiroid bezi de VDR, CaSR, FGFR1- Klotho ekspresyonunda azalmaya neden olur. Ek olarak, paratiroid hiperplazisinin patofizyolojisinde mikroRNA'ların (miRNA'lar) yer aldığı gösterilmiştir. miRNA'lar, RNA'nın ekspresyonunu düzenleyen küçük, kodlanamayan moleküllerdir. Sağlıklı ve patolojik paratiroid dokusundaki miRNA rolü iyi bilinmemektedir. Deneysel hiperparatiriodizm olgularında, miR-29, miR-21, miR-148, miR-30 ve miR-141'in up regülasyonu ve miR-10, miR-125 ve miR-25'in 26 down regülasyonu tespit edilmiştir. Sekonder hiperparatiriodizm patofizyolojisinin aydınlatılması tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önem arz etmektedir (23).

2.3 Sekonder Hipeparatiroidi Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastalığın seyrinde kemik, eklem ve kas ağrıları, kas güçsüzlüğü, vertebral fraktürler, kaşıntı, cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları görülebilir. Deri, subkutan yağ dokusu ve kaslarda iskemik nekroz ile seyreden kalsiflaksi de izlenebilir (24).

Tanıda laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra hastalığın komplikasyonlarının değerlendirilmesi amacı ile görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Laboratuvar tetkiki olarak serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve PTH düzeyleri ölçülmektedir. Sekonder hiperparatiroidide serum kalsiyum düzeyi normal veya düşük, serum fosfor düzeyi artmış, serum ALP ve PTH düzeyleri de artmış olarak görülür.

Kemik fraktürleri ve deformitlerini değerlendirmek, ayrıca kalsifikasyonları görmek için direkt grafiler, kardiyovasküler etkilenmeyi ve valvüler kalsikasyonu değerlendirmek amacı ile ekokardiyografi ve ckd-mbd bulgularını taşıyan ve/veya artmış osteoporoz riskine sahip olanlarda kemik mineral dansitometrisi ölçümleri yapılmaktadır.

2.4 Sekonder Hiperparatiroidi Tedavisi

KDOQI kılavuzu doğrultusunda tedavi hedefleri;

- Serum fosfor seviyesinin 3.5- 5.5 mg/dL arasında olması
- Serum düzeltilmiş kalsiyum seviyesinin <9.5 mg/dL olması
- PTH değerinin normal üst sınırın 2-9 katından az olmasıdır

2.4.1 Hiperfosfatemi Tedavisi

Hemodiyaliz hastalarında artmış fosfor düzeyi artmış mortalite ile ilişkilidir (6). Tedavide başlangıç fosfor kısıtlı diyet ve fosfor bağlayıcılarıdır.

Diyette günlük fosfor alımı 900mg/gün ile kısıtlanmalıdır. Ancak diyaliz hastaları malnütrisyon açısından risk altında olmaları nedeni ile kısıtlama yapılırken diyetisyen yardımı alınmalıdır. Bu sebeple protein fakir diyetten diyetle fosfor içeren katkı maddeli gıdalar, süt ürünleri, işlenmiş gıdalardan uzak kalınmalıdır. Eğer diyetle birlikte sebat eden

veya artış eğiliminde olan bir hiperfosfatemi mevcutsa fosfor bağlayıcı tedavilere geçilmelidir (25).

Fosfor bağlayıcılar kalsiyum içerenler ve kalsiyum içermeyenler olarak ikiye ayrılır. Kalsiyum içeren bağlayıcılar; kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat, kalsiyum içermeyen bağlayıcılar sevelamer ve lantanyumdur.

2.4.1.1 Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar

Bu ilaçlar gastrointestinal sistemde fosforu bağlayıp suda çözünmeyen kompleksler oluşturarak fosforun atılımını sağlarlar. Bu yüzden besinlerle birlikte alınmaları etkilerini artırmaktadır.

Kalsiyum karbonat yemeklerle birlikte bölünmüş dozda günde 1250-3750 mg olarak verilebilir. Kalsiyum asetat da günde 3 kez 1000-2000 mg olarak verilir. İlaçlar bu dozlarda alındığında günlük 1500 mg kalsiyum alımı gerçekleşir. Bu sebeple diyetle kalsiyum alımına dikkat edilmeli ve günlük 1000 mg ile kısıtlanmalıdır. Aksi halde hastalarda hiperfosfatemiye ek olarak hem kalsiyum alımının artışı hem de idrarla kalsiyum atılımının azalması nedeni ile hiperkalsemi gelişebilir. Hastalarda hiperkalsemi gelişmese bile pozitif kalsiyum dengesi nedeni ile vasküler kalsifikasyon artar. Bunlarla birlikte kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar ilişkili adinamik kemik hastalığı riskinde artış ortaya çıkar.

2.4.1.2 Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar

Sevalemer hidroklorür ve sevalemer karbonat, iyon değişimi yolu ile etki eden absorbe edilmeyen katyonik polimerlerdir. Günlük kullanımı yemeklerle birlikte günde 3 kez 800- 2400 mg'dır.

Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılardan sevalemer hidroklorür, PTH baskılamasını sağlayarak paratiroid bezi büyümesini iyileştirir, paratiroid hücre proliferasyonunu baskılar, kemik anormalliklerini azaltır. Lantanyum karbonat, PTH ekspresyonunu baskılar, PTH gen stabilizasyonunu inhibe eder ve CaSR'nin kalsiyuma olan sensitivitesini artırır.

SHPT progresyonunun önlenmesinde hiperfosfateminin erken dönemde tedavi

edilmesi istenir. Çünkü kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar ile ilerlemiş SHPT'nin iyileştirilme şansı, serum fosfor seviyeleri düşmesine rağmen zayıftır (26).

Sevelamer hidroklorür, sevelamer karbonatın aksine metabolik asidoza yol açabilir. Bu nedenle hemodiyalize girmeyen ve metabolik asidozu olan kronik böbrek hastalığına sahip kişilerde kullanımı önerilmez.

2.4.2 Vitamin D Reseptör analogları

Progresif renal fonksiyon kaybı kalsitriol eksikliğinin yanı sıra kalsiyum, fosfor, FGF-23 ve PTH'de homeostatik değişikliklere yol açar. Tüm bu değişimler VDR aktivasyonu ve sekonder hiperparatiroidizm gelişimi üzerinde etkilidir. Hem D vitamini hem de sentetik analogları farklı genler üzerinden etkili olan aynı VDR'ye bağlanarak etki eder. VDR aktivasyonu ve fosfat kısıtlaması, CKD-MBD'nin erken tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır (27).

Kalsitriol intestinal kalsiyum emilimini artırır ve ayrıca osteoklastları inhibe edip osteoblastları aktive ederek kemik metabolizmasını iyileştirir. Hem oral hem de intravenöz yolla kullanılabilir. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında kalsitriol, parikalsitol ve alfacalcidol bulunur. Kalsitriol, serum PTH'sini düşürmede alfacalsidolden daha etkilidir, ancak sıklıkla hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye neden olur. Parikalsitol, kalsiyum ve fosfor seviyelerini etkilemeden, PTH sekresyonunu önemli ölçüde azaltan selektif bir D vitamini reseptör aktivatörüdür. Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi ortaya çıksa bile, bu yan etkilerin görülme sıklığı kalsitriolden daha azdır (28).

2.4.3 Kalsimimetikler

Sekonder hiperparatiroidide, paratiroid bezinde bulunan CaSR'ler hastaların tedavisinde önemli bir hedef noktadır. Bu hedef üzerinden etki eden kalsimimetik ilaçlar CaSR'yi aktive ederek PTH sekresyonunu azaltmakta ve kalsiyum, fosfor dengesini sağlamaktadır. Kalsimimetik ilaçlar sinakalset, etelcalcetide ve evocalcet'tir.

Sinakalset, CaSR'nin allosterik aktivatörü olarak etki ederek, reseptörün ekstrasellüler kalsiyuma olan duyarlılığını artırır, saatler içerisinde PTH sekresyonunu inhibe eder, paratiroid bez hacmini azaltır. PTH baskılanması sayesinde kalsiyum ve

fosforun kemikten mobilizasyonunu inhibe ederek, serum kalsiyum ve fosfor seviyelerini düşürür. Bu etkiler ışığında vasküler kalsifikasyonu azaltarak kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltıp azaltmadığına dair yapılan çalışmalarda net bir sonuç elde edilememiştir.

EVOLVE çalışmasında sinakalsetin diğer medikal tedavilere karşın üstün olduğu gösterilmiştir. Yan etki olarak en sık bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler ve hipokalsemi gözlenir. Kalsitriol, aktif D vitamini analogu veya fosfat bağlayıcıya sinakalset eklenmesi, hiperkalsemi veya hiperfosfatemiyeye neden olmadan PTH'yi hedef değerlere düşürme şansını artırır (2,28).

Sinakalset, günde 30gün/gün dozunda başlanarak hedef değere ulaşana dek 4 haftada bir doz artırımını ile 60, 90 ve 180 mg'a kadar çıkılabilir.

Serum fosfat düzeyi $\geq 5,5$ mg/dL veya serum kalsiyum düzeyi $\geq 9,5$ mg/dL olan ve PTH'si sürekli yüksek olan hastalarda, serum fosfor düzeyini azaltmak için maksimum dozda kalsitriol veya sentetik D vitamin analoguna rağmen yanıt alınamadığında kalsimimetik tedavi eklenir. Kalsitriol ve sentetik D vitamini analoglarının, her ikisi de serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini yükselttiği için bu tür hastalarda en azından başlangıçta kullanılmamalıdır.

Kalsitriol ile yetersiz PTH düşüşü olan hastalarda, düzeltilmiş kalsiyumun >8.4 mg/dL olması koşuluyla tedaviye sinakalset eklenebilir. Şiddetli hiperparatiroidizmi olan hastaların yaklaşık yarısında kalsitriol tedavisi ile plazma PTH seviyeleri çok az düşer veya hiç düşmez.

Sinakalset hipokalsemiye neden olabileceğinden düzeltilmiş serum kalsiyumu <8.4 mg/dL ise tedaviye başlanmamalıdır. Tedavi sırasında, düzeltilmiş serum kalsiyum seviyeleri 8,4-9,5 mg/dL arasında tutulmalıdır. Tek başına sinakalset ile PTH'si yeterince düşmeyen hastalarda, fosfor $<5,5$ mg/dL ve kalsiyum $<9,5$ mg/dL olacak şekilde kalsitriol veya sentetik D vitamini analogu eklenebilir (29).

2.4.4 Paratiroidektomi

Medikal tedavi ile yeterli PTH düşüşü sağlanamayan sekonder hiperparatiroidisi ya da tersiyer hiperparatiroidisi olan hastalarda en iyi tedavi modalitesi cerrahidir. Cerrahi yöntem olarak ablasyon ve paratiroidektomi kullanılır. Dirençli hiperparatiroidide ortak bir görüşe ulaşılmış PTH sınırı yoktur. Ancak KDIGO 2017 kılavuzunda PTH normal üst sınırın 9 kat üstünde olması olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte bu seviyelerde hastalara cerrahi tedavi genellikle uygulanmaz. Son yıllarda kalsimimetik ajanlardan sinakalsetin kullanılmaya başlanması ile cerrahi oranları azalmıştır. Refrakter hiperparatiroidisi olan hemodiyaliz hastalarında cerrahi oranı her yıl 1000 hasta için 7-10'dur. Hiperparatiroidizmin klinik belirtilerinin çoğu genellikle, PTH 1000 pg/mL'nin üzerinde olduğunda ortaya çıkar. Hiperparatiroidili hastalar asemptomatik olabilecekleri gibi, kemik- eklem ağrısı, tendon rüptürü, fraktür, vasküler kalsifikasyon, kas güçsüzlüğü, dirençli kaşıntı, hayat kalitesinde azalma gibi semptomlar gösterebilirler. Bu semptom ve komplikasyonlar; hiperkalsemi, eritropoetin yanıtı azlığı, vasküler ve doku kalsifikasyonu ilişkilidir (1).

Semptomatik hastalarda kararlaştırılmış bir eşik PTH değeri bulunmamakla birlikte >800 pg/mL olduğunda paratiroidektomi düşünülebilir. PTH <800 pg/mL olan semptomatik hastalarda, semptomların hiperparatiroidizmi olmayan hemodiyaliz hastalarında da görülebilmesi nedeni ile bu tür semptomlar PTH seviyesinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir. Refrakter hiperkalsemi, hiperfosfatem, kemik-eklem ağrısı, kaşıntı, myopati, kalsifikasyonu olan PTH >800 pg/mL olan hastalarda paratiroidektomi düşünülmelidir. Hiperparatiroidizm ilişkili semptomları olmamasına karşın medikal tedavi altında PTH >1000 pg/mL olan hastalar paratiroidektomi açısından değerlendirilmelidir (30).

Pre-operatif olarak hastalar ilk olarak ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmelidir. Bu işlem kolay ve ucuzdur ancak işlemin duyarlılığı düşüktür. Bunun yanında pre-operatif değerlendirmede SPECT, 99mTc-MIBI paratiroid bezinin lokalizasyonunun belirlemede daha yüksek duyarlılığa sahip olmasının yanında eğer var ise ektopik paratiroid bezlerinin yerini de tespit edebilir (31). Paratiroidektomi, tüm paratiroid dokusunu çıkarmayı

amaçlayan total paratiroidektomi veya normal bir beze eşdeğer paratiroid dokusunu korumayı amaçlayan subtotal paratiroidektomi olarak yapılabilir. Her iki cerrahide de ototransplantasyon yapılabilir (32). Kardiyovasküler hastalık, fraktür veya mortalite açısından iki tedavi yöntemi açısından farklılık izlenmemiştir (33).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015 – Aralık 2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi hemodiyaliz ünitesi, endokrinoloji polikliniği ve nefroloji polikliniğinde takip edilen sekonder hiperparatiroidi nedeni ile kalsimimetik tedavi veya cerrahi tedavi uygulanan 98 hemodiyaliz hastası çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük, gebe, yeterli hastane kayıt ve işlemi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Araştırma için 06.07.2023 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul onay no: 2023/105

Hastaların cinsiyeti, yaşı, hemodiyaliz süresi, kronik böbrek hastalığına sebebiyet veren durum, tedavi başlangıç anındaki ve takip eden 18 ay boyunca 6 ayda bir bakılan kalsiyum, fosfor, albümin, alkalen fosfataz, parathormon, ferritin, hemoglobin, RDW, lenfosit ve nötrofil değerleri, takipte çekilen ekokardiyografi sonuçları, paratiroid ultrasonografi, sintigrafi, manyetik rezonans görüntüleme bulguları, paratiroidektomi yapılan hastaların patoloji sonuçları kaydedilmiştir.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Mann-whitney u ve ki-kare ile istatistiksel analizler yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı analizleri kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi, sayısal değişkenler için ortalama (ort), standart sapma (ss) medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (maks) değerleri ile verildi. Zamanla laboratuvar değerlerindeki değişime tedavinin etkisi, hastalık gruplarına göre ayrı ayrı tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelendi. İstatistiksel analizler sonucunda elde edilen p değerleri, $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesinde %95 güven aralığında değerlendirilecek ve p değerleri 0,05'den küçük bulunduğunda karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza hemodiyaliz ünitesi, endokrinoloji polikliniği ve nefroloji polikliniğinde takip edilen 18 yaş üstü, sekonder hiperparatiroidisi olan, kalsimimetik tedavi alan 78, cerrahi uygulanan 20, toplam 98 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması 49.60 ± 14.54 ' idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 40'ı kadın (%40.8), 58'i erkekti (%59.2). Hemodiyalize giren hastaların kronik böbrek hastalığı etiyolojileri değerlendirildiğinde hastaların 27'sinde hipertansiyon (%27.6), 15'inde glomerülonefrit (%15.3), 15'inde diabetes mellitus (%15.3), 14'ünde otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (%14.3), 27'sinde ise diğer nedenlere bağlı (%27.6) olduğu görüldü. Hastaların 78'i kalsimimetik tedavi ile takip edilirken (%79.6), 20'sine ise cerrahi tedavi yapıldığı görüldü (%20.4). Hastaların 14'ünün daha öncesinde renal nakil öyküsü mevcuttu (%14.3). Hastaların tedavi öncesindeki hemodiyaliz süresi 6.11 ± 4.40 olarak görüldü.

Tablo 2: Hemodiyaliz hastalarının demografik özellikleri

		n/Ort.±SS.	%/Min.-Maks
Yaş		49.60±14.54	20.00-88.00
HD süresi		6.11±4.40	1.00-20.00
Cinsiyet	Kadın	40	40.8
	Erkek	58	59.2
Primer Hastalık	ODPKBH	14	14.3
	DM	15	15.3
	GN	15	15.3
	HT	27	27.6
	Diğer	27	27.6
Tedavi seçeneği	Kalsimimetik	78	79.6
	Cerrahi	20	20.4
Renal nakil	Evet	14	14.3
	Hayır	84	85.7

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum

Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan hastaların yaş ortalamaları kalsimimetik tedavi grubunda 52,5, cerrahi grubunda 44,5 olarak görüldü ve iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.248$). Kalsimimetik tedavi uygulanan hastaların

32'si kadın (%39,7), 47'si erkekken (%60.3) cerrahi tedavi uygulanan hastaların 9'u kadın (% 45), 11'i erkekti (%55) ve bu iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,670$). Kalsimimetik tedavi uygulanan hastaların tedavi öncesi hemodiyaliz süresi 4.5 yıl iken cerrahi tedavi uygulanan hastaların tedavi öncesi hemodiyaliz süresinin 8.5 yıl olduğu görüldü ve ikisi arasında anlamlı farklılık izlendi ($p=0.027$). Kalsimimetik tedavi veya cerrahi tedavi uygulanan hemodiyaliz hastalarının kronik böbrek hastalığına yol açan nedenleri incelendiğinde cerrahi tedavi uygulanan grupta %35 ile en sık neden hipertansiyon olurken kalsimimetik tedavi kolunda en sık neden %23 ile diğer nedenlere bağlı gelişen kronik böbrek hastalığı olduğu görüldü ancak bu iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.788$). Hem kalsimimetik tedavi alan grupta hem de cerrahi yapılan grupta renal nakil sıklığı benzerdi ($p=0.918$).

Tablo 3: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Kalsimimetik		Cerrahi		
Hasta Sayısı		78		20		
		n/Med.	%/25-75	n/Med.	%/25-75	p
Yaş		52.50	40.00-60.00	44.50	37.50-54.50	0.248 ^a
HD süresi		4.50	2.00-8.00	8.50	3.50-11.00	0.027^a
Cinsiyet	Kadın	31	39.7	9	45.0	0.670 ^b
	Erkek	47	60.3	11	55.0	
PRİMER HASTALIK	ODPKBH	12	15.4	2	10.0	0.788 ^b
	DM	11	14.1	4	20.0	
	GN	12	15.4	3	15.0	
	HT	20	25.6	7	35.0	
	Diğer	23	29.5	4	20.0	
RENAL NAKİL	Evet	11	14.1	3	15.0	0.918 ^b
	Hayır	67	85.9	17	85.0	

Med.=Medyan, a=Mann Whitney U testi, b=Ki-Kare Testi.

Kalsimimetik ilaçlar ile cerrahi tedavi uygulanan hastalar 0, 6, 12 ve 18. aydaki tahlilleri ile değerlendirildi. Kalsimimetik tedavi alan hastaların 0, 6, 12, 18. aydaki

kalsiyum değerleri sırasıyla 9.70, 9.50, 9.30, 9.26 olarak izlendi. Tedavinin 6, 12 ve 18. ayındaki düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi (p:0.041, p:0.021, p:0.003). 6. aydaki düzeltilmiş kalsiyum 12 ve 18. ayla karşılaştırıldığında ve 12. aydaki değer 18. ayla karşılaştırıldığında benzer olduğu görüldü (p:0.090, p:0.208, p:0.701). Hastaların fosfor değerleri karşılaştırıldığında tedavi başlangıç değeri ile 6, 12, 18. aydaki değerler değerlendirildiğinde sırası ile 5.80, 5.35, 5.43, 5.37 olarak izlendi ve tedavinin 6, 12 ve 18.ayındaki fosfor değerlerinin tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak düştüğü izlendi (p:0.027, p:0.013, p:<0.001). Düzeltilmiş kalsiyum ile fosfor çarpanı tedavi başlangıcında 58.14 iken takipte 6, 12 ve 18. aylarda sırasıyla 49.78, 48.93, 49.77 olarak görüldü ve başlangıca göre anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi (p:0.012, p:0.002, p:<0.001). Parathormon değeri tedavi başlangıcında ortalama 1060.50 iken takipte 6, 12 ve 18. aylarda sırası ile 909.0, 977.0, 978.0 olarak görüldü. Takipte başlangıca göre 6. ayda belirgin düşüş görülürken (p:0.002) 12 ve 18. aylar ile kıyaslandığında anlamlı farklılık izlenmedi (p:0.348, p:0.134).

Albümin, ALP, hemoglobin, ferritin, Crp, lenfosit/nötrofil oranlarında başlangıca göre takipte anlamlı farklılık izlenmedi. RDW değerinde 6.ay değeri ile 18.ay değeri arasında (p: 0.017) ve 12.ay değeri ile 18.ay değeri arasında (p: 0.017) anlamlı değişim görüldü.

Tablo 4: Kalsimimetik tedavi uygulanan vakaların biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	0.ay (I)	6.ay(II)	12.ay(III)	18.ay(IV)						
	Med.	Med.	Med.	Med.	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9.70	9.50	9.30	9.26	0.041	0.021	0.003	0.090	0.208	0.701
Fosfor (mg/dL)	5.80	5.35	5.43	5.37	0.027	0.013	<0.001	0.566	0.375	0.551
Kalsiyum x Fosfor	58.14	49.78	48.93	49.77	0.012	0.002	<0.001	0.513	0.162	0.667
PTH (pg/mL)	1060.50	909.00	977.00	978.00	0.002	0.348	0.134	0.741	0.649	0.428
ALP (IU/l)	202.00	183.00	157.00	154.00	0.399	0.744	0.563	0.296	0.876	0.246
Albümin (g/dL)	4.15	4.10	4.10	4.10	0.562	0.390	0.635	0.880	0.904	0.883
Hemoglobin (g/dL)	12.10	12.10	11.70	11.70	0.233	0.189	0.163	0.409	0.589	0.784
Ferritin (ng/mL)	418.00	534.50	447.00	491.00	0.102	0.313	0.129	0.953	0.772	0.577
Crp (mg/dL)	0.60	0.70	0.60	0.71	0.602	0.411	0.280	0.677	0.957	0.853
RDW (fL)	14.45	14.40	14.30	14.90	0.492	0.432	0.184	0.874	0.017	0.017
Lenfosit/Nötrofil	0.37	0.38	0.35	0.36	0.221	0.383	0.284	0.462	0.069	0.434

Med.=Medyan, Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

Paratiroidektomi ile cerrahi tedavi uygulanan hastaların düzeltilmiş kalsiyum değerleri 0, 6, 12 ve 18. aylarda sırasıyla 9.18, 8.90, 8.60, 9.10 olarak görüldü. Cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 6. ayda düzeltilmiş kalsiyum anlamlı olarak düşüş gösterirken ($p=0.036$), 12. ve 18. aylarla kıyaslandığında anlamlı değişiklik izlenmedi ($p=0.055$, $p=0.820$). Fosfor değeri 0, 6, 12 ve 18. aylarda sırasıyla 5.03, 3.79, 3.75, 3.95 olarak görülürken cerrahi öncesine göre 6 ve 12. aylarda belirgin fosfor düşüşü izlendi ($p=0.023$, $p=0.037$). Başlangıca göre 18. ayda belirgin fosfor düşüşü izlenmedi ($p=0.134$). Düzeltilmiş kalsiyum ile fosfor çarpanı tedavi başlangıcında 45.11 iken 6, 12 ve 18. aylarda sırasıyla 34.13, 31.13, 35.63 olarak izlendi ve cerrahi öncesine göre 6 ve 12. aylarda anlamlı düşüş görüldü ($p=0.011$, $p=0.035$). Cerrahi öncesine göre 18. ayda düzeltilmiş kalsiyum ile fosfor çarpımında anlamlı değişim izlenmedi ($p=0.215$). Alkalen fosfataz 0, 6, 12 ve 18. aylarda sırasıyla 299, 156, 170, 96 olarak izlenirken, cerrahi öncesine göre tedavi sonrası 6, 12 ve 18. aylarda anlamlı ALP düşüşü izlendi ($p=0.039$, $p=0.019$, $p=0.003$). Parathormon değeri tedavi öncesinde, 6, 12 ve 18. aylarda 1839, 206, 420 ve 215.5 olarak izlenirken tedavi başlangıcına göre takipte 6, 12 ve 18. ay değerleri ile değerlendirildiğinde anlamlı düşüş izlendi ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$).

Tablo 5: Cerrahi tedavi uygulanan vakaların biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	0.ay (I)	6.ay (II)	12.ay(III)	18.ay(IV)						
	Med.	Med.	Med.	Med.	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9.18	8.90	8.60	9.10	0.036	0.055	0.820	0.500	0.326	0.105
Fosfor (mg/dL)	5.03	3.79	3.75	3.95	0.023	0.037	0.134	0.887	0.877	0.490
Kalsiyum x Fosfor	45.11	34.13	31.42	35.63	0.011	0.035	0.215	0.913	0.501	0.427
PTH (pg/mL)	1839.00	206.00	420.50	215.50	<0.001	<0.001	0.001	0.267	0.776	0.164
ALP (IU/l)	299.00	156.00	170.00	96.00	0.039	0.019	0.003	0.099	0.182	0.203
Albümin (g/dL)	4.25	4.05	4.25	4.20	0.066	0.377	0.727	0.049	0.240	0.213
Hemoglobin (g/dL)	11.85	11.85	12.80	12.20	0.571	0.041	0.679	0.015	0.796	0.009
Ferritin (ng/mL)	342.00	333.00	273.00	233.00	0.910	0.028	0.071	0.023	0.041	0.013
Crp (mg/dL)	0.45	0.40	0.50	0.50	0.244	0.716	0.889	0.660	0.345	0.372
RDW (fL)	15.05	15.70	14.20	14.20	0.020	0.879	0.453	0.338	0.053	0.615
Lenfosit/Nötrofil	0.39	0.28	0.32	0.40	0.051	0.571	0.351	0.570	0.056	0.111

Kalsimimetik tedavi verilen grup ile paratiroidektomi yapılan cerrahi tedavi grubunun tedavi başlangıcındaki düzeltilmiş kalsiyum, albümin, ALP, albümin, hemoglobin, ferritin, CRP, RDW, lenfosit/nötrofil oranları karşılaştırıldığında iki grup

arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.303$, $p=0.936$, $p=0.951$, $p=0.292$, $p=0.426$, $p=0.877$). İki grup arasında tedavi başlangıç değerleri karşılaştırıldığında kalsimimetik tedavi alan grupta fosfor ve kalsiyum ile fosfor çarpanının cerrahi tedavi grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görülürken ($p<0.001$, $p=0.001$), cerrahi tedavi grubunda ise kalsimimetik tedavi grubuna göre PTH ve ALP değerlerinin anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$, $p=0.006$).

Tablo 6: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların tedavi başlangıcındaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	Kalsimimetik Tedavi			Cerrahi tedavi			
Tedavi Başlangıcı	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75	p
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9.70	9.00	10.20	9.18	8.60	10.35	0.303
Fosfor (mg/dL)	5.80	5.10	6.68	5.03	4.04	5.53	<0.001
Kalsiyum x Fosfor	58.14	48.78	64.43	45.11	36.22	56.00	0.001
PTH (pg/mL)	1060.50	839.00	1350.00	1839.00	1284.50	2318.50	<0.001
ALP (IU/l)	202.00	151.00	301.00	299.00	280.00	813.00	0.006
Albümin (g/dL)	4.15	4.00	4.50	4.25	4.05	4.30	0.936
Hemoglobin (g/dL)	12.10	10.70	13.60	11.85	11.45	13.55	0.951
Ferritin (ng/mL)	418.00	220.00	762.50	342.00	230.00	529.00	0.292
Crp (mg/dL)	0.60	0.30	1.70	0.45	0.30	0.70	0.426
RDW (fL)	14.45	13.90	15.50	15.05	13.35	15.70	0.877
Lenfosit/Nötrofil	0.37	0.27	0.50	0.39	0.27	0.47	0.881

İki hasta grubu karşılaştırıldığında tedavinin 6. ayındaki ALP, albümin, hemoglobin, ferritin, CRP, RDW değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.868$, $p=0.286$, $p=0.906$, $p=0.080$, $p=0.185$, $p=0.132$). Tedavin 6 .ayındaki değerlere bakıldığında cerrahi hasta grubunda, kalsimimetik tedavi grubuna göre düzeltilmiş kalsiyum (8,90-9.50), fosfor (3.79-5.35), kalsiyum ile fosfor çarpanı (34.13-49.78) ve PTH'nın (206-909) anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p=0.014$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Tablo 7: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların tedavinin 6.ayındaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	Kalsimimetik Tedavi			Cerrahi tedavi			p
	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75	
6.ay							
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9.50	9.00	9.90	8.90	7.95	9.45	0.014
Fosfor (mg/dL)	5.35	4.60	6.15	3.79	2.58	4.96	<0.001
Kalsiyum x Fosfor	49.78	44.10	57.42	34.13	22.49	43.52	<0.001
PTH (pg/mL)	909.00	640.00	1196.00	206.00	48.50	496.00	<0.001
ALP (IU/l)	183.00	111.00	301.00	156.00	79.50	810.00	0.868
Albümin (g/dL)	4.10	3.90	4.40	4.05	3.70	4.35	0.286
Hemoglobin (g/dL)	12.10	11.00	13.10	11.85	10.75	13.40	0.906
Ferritin (ng/mL)	534.50	247.50	858.00	333.00	94.50	644.00	0.080
Crp (mg/dL)	0.70	0.30	1.90	0.40	0.30	1.10	0.185
RDW (fL)	14.40	13.40	15.60	15.70	13.85	16.35	0.132
Lenfosit/Nötrofil	0.38	0.28	0.54	0.28	0.20	0.42	0.017

Cerrahi tedavi yapılan grup ile kalsimimetik tedavi alan grubun tedaviden 12 ay sonraki biyokimyasal sonuçları karşılaştırıldığında ALP, albümin, CRP, RDW, lenfosit/nötrofil sonuçlarında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.610$, $p=0.186$, $p=0.502$, $p=0.506$, $p=0.532$). Cerrahi tedavi grubunda, kalsimimetik tedavi alan gruba göre tedavinin 12.ayındaki düzeltilmiş kalsiyum (8.60-9.30), fosfor (3.75-5.43), kalsiyum ile fosfor çarpanı (31.42-48,93), PTH (420-977), ferritin (273-447) anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p=0.013$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.002$, $p=0.024$). Hemoglobin ise cerrahi gurubunda kalsimimetik tedavi grubuna göre (12.80-11.70) anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p=0.026$).

Tablo 8: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların tedavinin 12.ayındaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	Kalsimimetik Tedavi			Cerrahi tedavi			
12.ay	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75	p
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9.30	8.90	9.70	8.60	7.80	9.40	0.013
Fosfor (mg/dL)	5.43	4.42	5.94	3.75	2.59	4.65	<0.001
Kalsiyum x Fosfor	48.93	39.76	57.80	31.42	22.68	43.24	<0.001
PTH (pg/mL)	977.00	587.00	1396.00	420.50	36.00	937.00	0.002
ALP (IU/l)	157.00	113.00	312.00	170.00	55.00	457.00	0.610
Albümin (g/dL)	4.10	3.90	4.50	4.25	4.10	4.50	0.186
Hemoglobin (g/dL)	11.70	10.20	13.50	12.80	12.10	14.40	0.026
Ferritin (ng/mL)	447.00	183.50	798.50	273.00	98.00	317.00	0.024
Crp (mg/dL)	0.60	0.36	1.30	0.50	0.30	1.00	0.502
RDW (fL)	14.30	13.30	15.40	14.20	13.60	16.80	0.506
Lenfosit/Nötrofil	0.35	0.27	0.55	0.32	0.28	0.46	0.532

Cerrahi tedavi grubu ile kalsimimetik tedavi grubu arasında tedaviden 18 ay sonraki biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında düzeltilmiş kalsiyum, albümin, hemoglobin, CRP, RDW, lenfosit/nötrofil oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.857, p=0.317, p=0.396, p=0.066, p=0.194, p=0.380). Cerrahi tedavi grubunda, kalsimimetik tedavi grubuna göre fosfor (3.95-5.37), kalsiyum ile fosfor çarpanı (35.63-49.77), PTH (215.50-978.0), ALP (96.0-154.0), ferritin (233-491) istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür (p=0.004, p=0.004, p=0.001, p=0.048, p=0.032).

Tablo 9: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların tedavinin 18.ayındaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	Kalsimimetik Tedavi			Cerrahi tedavi			
18.ay	Med.	%25	%75	Med.	%25	%75	p
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9.26	8.70	9.90	9.10	8.75	10.05	0.857
Fosfor (mg/dL)	5.37	4.70	5.96	3.95	2.61	5.33	0.004
Kalsiyum x Fosfor	49.77	42.24	57.22	35.63	23.82	47.64	0.004
PTH (pg/mL)	978.00	554.00	1511.00	215.50	39.00	770.00	0.001
ALP (IU/l)	154.00	114.00	315.00	96.00	56.50	187.00	0.048
Albümin (g/dL)	4.10	4.00	4.30	4.20	4.10	4.35	0.317
Hemoglobin (g/dL)	11.70	10.40	12.90	12.20	10.90	12.95	0.396
Ferritin (ng/mL)	491.00	294.00	898.00	233.00	90.00	577.00	0.032
Crp (mg/dL)	0.71	0.40	1.29	0.50	0.40	0.80	0.066
RDW (fL)	14.90	13.60	16.00	14.20	13.70	15.05	0.194
Lenfosit/Nötrofil	0.36	0.24	0.50	0.40	0.30	0.54	0.380

Hasta gruplarının takibinde mortalite ve morbidite incelendiğinde kalsimimetik tedavi grubundaki hastaların 29’unda (%37.2) kalp yetmezliği gelişirken, cerrahi tedavi grubundaki 20 hastanın hiç birinde kalp yetmezliği gelişmemiş olup kalsimimetik tedavi grubunda kalp yetmezliği gelişimi istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.001$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalsimimetik tedavi grubunda takipte koroner arter hastalığı 23 hastada (%29.5), cerrahi grubunda 3 hastada (%15.0) görülmüştür ($p=0.190$). Kardiyak aritmi, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler olay, fraktür gelişimi açısından kalsimimetik tedavi alan ve cerrahi tedavi alan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.091$, $p=0.373$, $p=0.222$, $p=0.731$, $p=0.222$).

18 aylık takip boyunca kalsimimetik tedavi alan gruptaki hastaların 6’sı exitus (%7,7) olur iken cerrahi tedavi grubunda hiç exitus izlenmemiştir.

Tablo 10: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan vakaların takibinde gelişen morbidite ve mortalite oranları

		Kalsimimetik Tedavi		Cerrahi Tedavi		p
		n	%	n	%	
Koroner arter hastalığı	Yok	55	70.5	17	85.0	0.190
	Var	23	29.5	3	15.0	
Kardiyak aritmi	Yok	68	87.2	20	100.0	0.091
	Var	10	12.8	0	0.0	
Kalp yetmezliği	Yok	49	62.8	20	100.0	0.001
	Var	29	37.2	0	0.0	
Periferik vasküler hastalık	Yok	75	96.2	20	100.0	0.373
	Var	3	3.8	0	0.0	
Serebrovasküler olay	Yok	66	84.6	19	95.0	0.222
	Var	12	15.4	1	5.0	
Fraktür	Yok	68	87.2	18	90.0	0.731
	Var	10	12.8	2	10.0	
Çalışma sırasında ölüm	Yok	72	92.3	20	100.0	0.222
	Var	6	7.7	0	0.0	

Kalsimimetik tedavi alan grupta tedavi başlangıcında anemi nedeni ile tedavi almayan 19 (%24.7), IV demir alan 15 (%19), EPO analogu alan 9 (%11.5), hem IV demir hem de EPO analogu alan 35 (%44.8) hasta vardı, 18 aylık takip sonucunda tedavi almayan 21 (%27.5), IV demir alan 8 (%10.5), EPO analogu alan 5 (%6.5), hem IV demir hem de EPO analogu alan 42 (%55.5) hasta vardı. Cerrahi tedavi alan grupta ise tedavi başlangıcında tedavi almayan 7 (%35), IV demir alan 2 (%10), EPO analogu alan 0 (%0), hem IV demir hem de EPO analogu alan 11 (%55) hasta vardı, 18 aylık takip sonucunda tedavi almayan 10 (%50), IV demir alan 3 (%15), EPO analogu alan 1 (%5), hem IV demir hem de EPO analogu alan 6 (%30) hasta vardı (Tablo 11).

Tablo 11: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanan hastalarda anemi tedavisi ihtiyacı

	Kalsimimetik Tedavi	Cerrahi Tedavi
	n (%)	n (%)
0. ay		
Tedavi almayan	19 (%24.7)	7 (%35)
IV Demir	15 (%19.0)	2 (%10)
EPO analogu	9 (%11.5)	0 (%0)
IV Demir+EPO analogu	35 (%44.8)	11 (%55)
18.ay		
Tedavi almayan	21 (%27.5)	10 (%50)
IV Demir	8 (%10.5)	3 (%15)
EPO analogu	5 (%6.5)	1 (%5)
IV Demir+EPO analogu	42 (%55.5)	6 (%30)

Kalsimimetik tedavi alan hastaların yapılan ultrasonografik görüntülemelerinin 31'i adenom (%39.7), 4'ü hiperplazi (%5.1) ile uyumluyken, adenom ya da hiperplazi görülmeyen 27 hasta (%34.6) olduğu görüldü. Cerrahi tedavi alanlarda ise görüntülemelerin 15'i adenom (%75), 3'ü hiperplazi (%15) ile uyumluyken adenom ya da hiperplazi görülmeyen 2 hasta (%10) olduğu görüldü. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla adenom izlendi ($p=0.003$).

Cerrahi yapılan hastaların 12'sinin (%60) sintigrafi ile paratiroid görüntülemesinde adenom izlenirken kalsimimetik tedavi grubundaki 28 hastanın (%35.9) sintigrafik görüntülemesinde adenom izlendi. Cerrahi grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla adenom izlendi ($p<0.001$).

Cerrahi tedavi yapılan hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 13 hastanın sonucu adenom ile (%65), 7 hastanın sonucu ise hiperplazi ile (%35) uyumlu olduğu görüldü.

Tablo 12: Kalsimimetik tedavi ve cerrahi tedavi alan hastaların paratiroid bez görüntülemesi ve cerrahi olanların patoloji sonuçları

		Kalsimimetik Tedavi		Cerrahi Tedavi		
		n	%	n	%	p
USG	Ölçüm Yok	16	20.5	0	0.0	0.003
	Adenom	31	39.7	15	75.0	
	Hiperplazi	4	5.1	3	15.0	
	Yok	27	34.6	2	10.0	
Sintigrafi	Ölçüm Yok	31	39.7	2	10.0	<0.001
	Adenom	28	35.9	12	60.0	
	Hiperplazi	2	2.6	5	25.0	
	Yok	17	21.8	1	5.0	
MR	Ölçüm Yok	49	62.8	7	35.0	0.078
	Adenom	22	28.2	9	45.0	
	Hiperplazi	3	3.8	3	15.0	
	Yok	4	5.1	1	5.0	
Patoloji	Adenom	0	0.0	13	65.0	-
	Hiperplazi	0	0.0	7	35.0	

Ki-Kare Analizi.

5.TARTIŞMA

Sekonder hiperparatiroidi hemodiyaliz hastalarında fraktür, vasküler kalsifikasyon, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve ölüm riskinde artışa yol açmaktadır. Tedavide kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar, kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar, VDR analogları, kalsimimetikler ve cerrahi tedavi kullanılmaktadır.

Şiddetli hiperparatiroidisi olan olgularda sinekalset ve paratiroidektominin etkilerinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışma ile sekonder hiperparatiroidisi olan hemodiyaliz hastalarında sinekalset tedavisi alan ve paratiroidektomi geçiren hastaların, 18 aylık takip boyunca PTH, Ca, P, ALP, Hb, Lenfosit/Nötrofil, CRP, Ferritin değerleri ile bu süreçte hastalarda gelişen ritim bozukluğu, kalp yetmezliği, fraktür ve ölüm gibi sonuçları inceledik.

Kronik böbrek hastalığı seyrinde FGF-23 aracılığı ile erken evrelerde başlayan sekonder hiperparatiroidi süreci, hemodiyalize giren hastalarda daha da şiddetlenmekte ve ek tedavi ihtiyaçları gelişmektedir. Tartaglione ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada 257 paratiroidektomi yapılan hasta ile 417 medikal tedavi (vitamin d analogu, sinekalset, kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı) verilen hasta karşılaştırılmış (34). Bu çalışmada hemodiyaliz başlangıcından ortalama 8 yıl sonra paratiroidektomi yapılırken, medikal tedavi hemodiyalizden 3.5 yıl sonra başlanmış olup bizim çalışmamızda da kalsimimetik tedaviye hemodiyalizden ortalama 4.5 yıl sonra başlanırken, hemodiyaliz başlangıcından ortalama 8.5 yıl sonra paratiroidektomi yapıldığı görüldü.

Kronik böbrek hastalığı sürecinde paratiroid bezinin nodüler yapısının değişimi ve CaSR'lerin azalması sonucunda paratiroid bez hiperplazik, nodüler görünüm alır ve daha sonra adenom gelişimi izlenebilir. Qiu ve ark. 2015 ve 2022 yılları arasında paratiroidektomi yapılan 80 hemodiyaliz hastasını inceledikleri çalışmada operasyon materyal patolojileri incelendiğinde 1 vakada adenom tespit edilirken, 79 hastada hiperplazi bildirilmiştir (35) Bizim çalışmamızda 20 hemodiyaliz hastasında yapılan paratiroidektomi sonucunda ise 13 hastada adenom (%65), 7 hastada hiperplazi (%35) tespit edilmiştir. Qiu ve ark. yaptığı çalışmada adenom oranının düşük olmasının sekonder hiperparatiroidi tedavisinde daha erken dönemde paratiroidektomi yapılmış olabileceğine bağlanmıştır.

Sekonder hiperparatiroidili hemodiyaliz hastalarının takibinde yüksek PTH, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Bunda artmış fosfor yükü ve düzeltilmiş kalsiyum normal olsa dahi kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcılar, aktif d vitamini preparatları, kalsiyum zengin beslenme ilişkili artmış vasküler kalsifikasyon sorumlu tutulmaktadır. Bu sebeple hastaların takibinde PTH seviyelerinin düşürülmesi, fosfor ve düzeltilmiş kalsiyumun hedef aralıkta tutulması, CaxP'un düşürülmesi kardiyovasküler olay ve bununla ilişkili mortaliteyi azaltmak için hedeflenmelidir. Wang ve ark. yaptığı 36 hastalık çalışmada, paratiroidektomi grubunun tedavi öncesi başlangıç PTH ortalaması, sinekalset grubuna göre daha yüksekti. Tedaviden 1 yıl sonra bakılan PTH ortalaması paratiroidektomi grubunda, sinekalset grubuna göre anlamlı olarak daha düşük izlendi. Aynı çalışmada paratiroidektomi grubunda hem başlangıca göre hem de 1 yıl takip sonrası, sinekalset grubuna göre anlamlı kalsiyum düşüşü izlendi. Fosfor düzeyinde ise her iki grupta başlangıca göre ve tedavi sonrası birbirleri ile karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı (36). Komaba ve arkadaşlarının Japonyada yaptığı çok merkezli çalışmada 6 yıl boyunca takip edilen paratiroidektomi yapılan ve sinekalset tedavisi alan hastaların PTH, P, Ca, CaxP değişimleri karşılaştırıldığında paratiroidektomi yapılan grupta, sinekalset tedavisi alan gruba göre daha düşük PTH, Ca, P ve CaxP değerlerine sahip olduğu görüldü (37). Bizim çalışmamızda ise sinekalset tedavisi verilen hastaların tedavi başlangıcındaki PTH düzeyi, paratiroidektomi yapılan hastaların tedavi başlangıcındaki PTH ortalamasına göre anlamlı olarak daha düşüktü. 18 aylık takipte hem başlangıca göre hem sinekalset grubuna göre paratiroidektomi yapılan grupta anlamlı PTH düşüşü izlendi. 18 ayın sonunda paratiroidektomi yapılan hastaların PTH değeri, sinekalset tedavisi alan gruba göre anlamlı düşüktü. Tedavi başlangıcında sinekalset alan hastaların düzeltilmiş kalsiyum değeri, paratiroidektomi yapılan grupla benzerdi. 18 aylık takipte sinekalset tedavisi alanlarda düzeltilmiş kalsiyum değerinin tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak düştüğü izlendi. Paratiroidektomi grubunda ise başlangıca göre farklılık izlenmezken, sinekalset grubu ile de benzer serum kalsiyum düzeyi izlendi. Tedavi başlangıcında cerrahi grubunda fosfor değeri sinekalset grubuna göre daha düşük iken, 18 aylık tedavi sonrasında her iki grupta da anlamlı düşüş sağlanmıştır. Yine CaxP çarpanı da hem tedavi başlangıcında hem de 18 aylık takip sürecinde paratiroidektomi grubunda daha düşük izlenmiştir.

Hemodiyaliz hastalarında anemi ciddi ve sık görülen bir komplikasyon olup bunun sebeplerinden birisi de sekonder hiperparatiroididir (38). Renal anemi tedavisinde kullanılan eritropoitein stimulan ajanlara yetersiz cevaptan sorumlu nedenler, ön planda artmış demir eksikliği ve inflamasyon olup daha az derecede sekonder hiperparatiroidi, yetersiz diyaliz ve kullanılan ilaçlardır (39). Wang ve ark. yaptığı 36 hastalık çalışmada paratiroidektomi yapılan ve sinekalset tedavisi alan hastaların 1 yıllık takipleri sonucunda Hb ortalaması, cerrahi grubunda ve sinekalset grubunda benzer görüldü (36). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hem kalsimimetik tedavi grubunda hem de cerrahi tedavi grubunda başlangıç Hb değerleri ve 18 aylık takip sonundaki Hb değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Yine çalışmamızda sinekalset grubunda hem iv demir, hem de epo tedavisi alan hasta sayısı 18 aylık takipte artarken, paratiroidektomi grubunda azalmıştır. Yetersiz hasta sayısı nedeni ile tedavi grupları kendi içlerinde ve birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır. Daha büyük hasta grupları ile Hb hedefini sağlamak için gerekli olan tedavinin takipte değişiminin değerlendirilmesi gereklidir.

Ferritin hemodiyaliz hastalarında hem renal anemi tedavi modalitesinin belirlenmesinde önemli bir belirteçken, aynı zamanda akut faz reaktanı olması nedeni ile enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında da artabilir. Wang ve ark. yaptığı çalışmada paratiroidektomi yapılan ve sinekalset tedavi alan hastaların başlangıçtaki ve 1 yıl takip sonrası ferritin değerlerinde farklılık izlenmedi. CRP değeri de paratiroidektomi yapılan ve sinekalset tedavi alan hastaların tedavi başlangıcında ve 1 yıl takip sonrasında benzer izlendi (36). Bizim çalışmamızda ise sinekalset tedavisi alan grupla paratiroidektomi yapılan grup arasında başlangıç ferritin değerleri benzer olup, 18 aylık takibin sonunda paratiroidektomi yapılan grubun ortalama ferritin değeri sinekalset grubuna göre anlamlı olarak düşük ölçüldü. Her iki grubun tedavi başlangıcında ölçülen CRP değerleri benzer iken 18 aylık tedavi sonucunda paratiroidektomi yapılan grupta CRP değeri daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında paratiroidektomili hastalarda, sinekalset tedavisi alanlara göre enfektif açıdan bir farklılık olmaksızın inflamasyonun da bir göstergesi olan ferritin değerinin daha düşük olduğu görüldü.

Lenfosit/nötrofil oranının kardiyak ve kardiyak olmayan hastalıklarda inflamasyonu belirlemek için potansiyel bir belirteç olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (40). Ayrıca, azalmış lenfosit/nötrofil oranının kardiyovasküler hastalığı veya kanseri olan hastalar için

önemli bir mortalite belirleyicisi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, KBH hastalarında endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler risk ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (41). Yuan ve ark. yaptığı çalışmada hemodiyalize girmeyen kronik böbrek hastalığı olan hastalarda KBH evresi arttıkça lenfosit/nötrofil oranının düştüğü gösteriştir ve oranın düşüşü artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda sadece 6.aydaki ölçümlerde paratiroidektomi grubunda sinekalset grubuna göre anlamlı düşüş olmakla beraber, başlangıç ve takipteki oranlar benzer görülmüştür. İki grup arasında lenfosit/nötrofil oranı açısından farklılık izlenmemiştir. İnflamasyonun ve kardiyovasküler riskin bir belirteci olarak kullanılan lenfosit/nötrfoil oranının, hemodiyalize giren hastalarda çalışması sınırlı olup sinekalset tedavisi alan ve paratiroidektomi yapılan hastalarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sekonder hiperparatiroidili hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve mortalite artmaktadır. EVOLVE çalışmasında sinekalsetin majör kardiyovasküler olay riskini azaltmadığı görüldü (5). Alvarado ve ark. yaptığı sinekalset kullanan hastalar ile paratiroidektomi yapılan hastaların karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmada hastaların 5 yıllık takiplerinde serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gelişimi benzer oranlarda görülürken; sinekalset kullanan hasta grubuna göre paratiroidektomi yapılan hasta grubunda sağ kalım oranının daha yüksek olduğu izlendi (42). Komaba ve ark. yaptığı, sekonder hiperparatiroidili hemodiyaliz hastalarının 6 yıl takip edildiği çok merkezli çalışmada, hastaların mortalite nedeninin başında kalp yetmezliği olup (%21.3), paratiroidektomi yapılan hastaların %22.5'i, sinekalset tedavisi verilen hastaların %27.4'ü takip sırasında exitus olduğu bildirilmiştir (37). Paratiroidektomi yapılan hastalarda sinekalset tedavisi alan hastalara göre kalp yetmezliği oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak diğer nedenlere bağlı mortalite açısından farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda ise sinekalset grubunda kalp yetmezliği daha sık görülürken, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olay gelişimi benzer olarak izlendi. Hastaların 18 aylık takibinde sinekalset grubunda mortalite oranı %7.7 olarak izlenirken paratiroidektomi yapılan 20 hasta 18 aylık süreçte exitus olmamıştır. Bunun, bizim çalışmamızda hasta takip süresinin daha kısa olması ve paratiroidektomi yapılan hasta sayısının daha az olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sekonder hiperparatiroidi ilişkili fraktür morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Komaba ve ark. Japonya'daki hemodiyaliz hastalarında yaptığı çok merkezli çalışmada paratiroidektomi yapılan hastaların %3.2'sinde, sinekalset tedavi verilen hastaların ise %3.0'ünde fraktür izlenmiş ve iki grup arasında fraktür riski benzer izlenmiştir (37). Çalışmamızda ise sinekalset tedavisi alan hastaların %12.8'sinde, paratiroidektomi yapılan hastaların %10'unda fraktür görülmüş olup benzer yaş ve cinsiyete sahip bu iki grup arasında fraktür gelişimi açısından farklılık saptanmadı. Ancak çalışmamızda hastanemiz sisteminden hastaların geçmiş kemik mineral dansitometrisi ölçümlerine ulaşılamadığı için kemik mineral yoğunluğu değerlendirmeleri ve takibi ile ilgili veri elde edilememiştir.

Sonuç olarak 18 aylık takip sonucunda paratiroidektomi yapılan grupta sinekalset grubuna göre serum Ca, P, CaxP, PTH düzeyinin anlamlı olarak düşük olması nedeniyle sekonder hiperparatiroidi tedavisinde paratiroidektominin sinekalset tedavisine göre daha etkin olduğu kanaatine varılmıştır. Cerrahi grubunda ferritin düzeyinin kalsimimetik tedavi grubuna göre anlamlı olarak düşük olması ve CRP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile kalsimimetik tedavi grubuna göre anlamlılık sınırında düşük olması inflamasyonun cerrahi grubunda daha az olduğu ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyon riskinin daha az olacağı kanaatine varılmıştır.

Bu bulgulardan yola çıkılarak sekonder hiperparatiroidili hemodiyaliz hastalarında paratiroidektominin kardiyovasküler olay geçirme riski ve buna bağlı mortalite riskini sinekalset tedavisine göre daha belirgin şekilde azaltacağı sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1.Paratiroidektomi yapılan hasta grubunda, sinekalset kullanan hasta grubuna göre PTH, Ca, P ve CaxP çarpanının anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir.

2.Paratiroidektomi yapılan sekonder hiperparatiroidili hemodiyaliz hastalarında kalp yetmezliği gelişiminin daha az izlendiği gözlemlendi.

3.Çalışmamızda KMD verileri elde edilemediği için kemik mineral yoğunluğu değerlendirilememiştir.

4.İki hasta grubunda fraktür riski benzer olarak izlenmiştir.

5.Her iki hasta grubunda Hb değişimi benzer olup, anemi nedeni ile ihtiyaç duyulan tedavi yoğunluğu paratiroidektomi grubunda sayısal olarak daha az olmakla beraber istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

6.Her iki tedavi modalitesinin morbidite ve mortalite oranları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için daha büyük hasta grupları ile daha uzun takip yapılarak anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

7.Refrakter hiperparatiroidisi olan hastalar paratiroidektomi açısından değerlendirilmelidir.

7.KAYNAKÇA

1. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 May 29];15(8):2208–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15284307/>
2. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment. Therapeutic Apheresis and Dialysis [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 May 29];23(4):309–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1744-9987.12772>
3. Xiang Z, Wang M, Miao C, Jin D, Wang H. Mechanism of calcitriol regulating parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. Front Pharmacol. 2022 Oct 4;13.
4. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark R V., Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an Oral Calcimimetic Agent for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. Journal of the American Society of Nephrology. 2005 Mar;16(3):800–7.
5. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. New England Journal of Medicine. 2012 Dec 27;367(26):2482–94.
6. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017 Jul;7(1):1–59.
7. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, Lowe KA, Do T, Bradbury BD, et al. Clinical Outcomes after Parathyroidectomy in a Nationwide Cohort of Patients on Hemodialysis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015 Jan;10(1):90–7.
8. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. Rev Assoc Med Bras. 2020;66(suppl 1):s03–9.
9. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. Adv Ther [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 May 29];39(1):33–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34739697/>

10. Gonick HC, Kleeman CR, Rubini ME, Maxwell MH. Functional impairment in chronic renal disease. 3. Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci* [Internet]. 1971 [cited 2023 May 29];261(5):281–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5092154/>
11. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 May 29];24(4):1232–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19015169/>
12. Snyder JJ, Collins AJ. Association of preventive health care with atherosclerotic heart disease and mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 May 29];20(7):1614–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19423688/>
13. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1992 [cited 2023 May 29];19(4):303–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1562018/>
14. Delanaye P, Dubois BE, Jouret F, Krzesinski JM, Moranne O, Cavalier E. Parathormone and bone-specific alkaline phosphatase for the follow-up of bone turnover in hemodialysis patients: is it so simple? *Clin Chim Acta* [Internet]. 2013 Feb 8 [cited 2023 May 29];417:35–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23262367/>
15. Fournier A, Oprisiu R, Hottelart C, Yverneau PH, Ghazali A, Atik A, et al. Renal osteodystrophy in dialysis patients: diagnosis and treatment. *Artif Organs* [Internet]. 1998 [cited 2023 May 29];22(7):530–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9684690/>
16. Elias RM, Dalboni MA, Coelho ACE, Moysés RMA. CKD-MBD: from the Pathogenesis to the Identification and Development of Potential Novel Therapeutic Targets. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 May 29];16(6):693–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291515/>
17. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 May 29];9(11):641–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23877588/>
18. Almaden Y, Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Cañadillas S, Luque F, Bas A, et al. Proliferation in hyperplastic human and normal rat parathyroid glands: role of phosphate, calcitriol, and

- gender. *Kidney Int* [Internet]. 2003 [cited 2023 May 29];64(6):2311–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633156/>
19. Centeno PP, Herberger A, Mun HC, Tu C, Nemeth EF, Chang W, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 May 29];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31619668/>
 20. Fan Y, Liu W, Bi R, Densmore MJ, Sato T, Mannstadt M, et al. Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2023 May 29];115(16):E3749–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618612/>
 21. Kawakami K, Takeshita A, Furushima K, Miyajima M, Hatamura I, Kuro-O M, et al. Persistent fibroblast growth factor 23 signalling in the parathyroid glands for secondary hyperparathyroidism in mice with chronic kidney disease. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Jan 17 [cited 2023 May 29];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094278/>
 22. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018 Jun 7 [cited 2023 May 29];13(6):952–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523679/>
 23. Shilo V, Levi IMY, Abel R, Mihailović A, Wasserman G, Naveh-Many T, et al. Let-7 and MicroRNA-148 regulate parathyroid hormone levels in secondary hyperparathyroidism. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 May 29];28(8):2353–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298326/>
 24. Mehmet Y, Başbuğ A, Ellibeş Kaya A, Çağlar M, Özkara A, Sungur MA, et al. Osteoporoz Sıklığı ve Tarama Programı Başlangıç Yaşının Belirlenmesi: Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Örnekleme. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2017 Mar 23;
 25. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2009 Feb 11 [cited 2023 May 29];301(6):629–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211470/>
 26. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with

- chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 29];382(9900):1268–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23870817/>
27. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa J V, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2015;35(1):28–41.
 28. Zhang LX, Zhang B, Liu XY, Wang ZM, Qi P, Zhang TY, et al. Advances in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Dec 6 [cited 2023 May 29];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36561571/>
 29. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* [Internet]. 1994 [cited 2023 May 29];45(6):1710–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7933819/>
 30. Moorthi RN, Moe SM. CKD-mineral and bone disorder: core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 May 29];58(6):1022–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018457/>
 31. Berger MG, Pandian TK, Lyden ML, McKenzie T, Drake MT, Dy BM. Preoperative Imaging in Renal Transplant Patients with Tertiary Hyperparathyroidism. *World J Surg* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 May 29];45(8):2454–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33774689/>
 32. Isaksson E, Ivarsson K, Akaberi S, Muth A, Prütz KG, Clyne N, et al. Total versus subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):142–50.
 33. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. 2017 May 4;22(5):388–96.
 34. Tartaglione L, Rotondi S, Aucella F, Bonomini M, Caruso MR, Casino F, et al. Parathyroidectomy and survival in a cohort of Italian dialysis patients: results of a multicenter, observational, prospective study. *J Nephrol*. 2023 Jun 23;

35. Qiu W, Zhou G. Observation of the efficacy of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a retrospective study. *BMC Surg.* 2023 Aug 12;23(1):234.
36. Wang M, Wen D, Zhang W, Chen W, Tao Y, Fan C, et al. Effects of Cinacalcet and Parathyroidectomy on Blood Pressure in Maintenance Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Iran J Kidney Dis.* 2022 Mar;16(2):135–46.
37. Komaba H, Hamano T, Fujii N, Moriwaki K, Wada A, Masakane I, et al. Parathyroidectomy vs Cinacalcet Among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):2016–25.
38. Hasegawa T, Koiwa F, Akizawa T. Anemia in conventional hemodialysis: Finding the optimal treatment balance. *Semin Dial.* 2018 Nov 17;31(6):599–606.
39. Weir MR. Managing Anemia across the Stages of Kidney Disease in Those Hyporesponsive to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Am J Nephrol.* 2021;52(6):450–66.
40. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008 Mar 15;101(6):747–52.
41. Solak Y, Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Cakir E, Unal HU, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Aug;17(4):532–40.
42. Alvarado L, Sharma N, Lerma R, Dwivedi A, Ahmad A, Hechanova A, et al. Parathyroidectomy Versus Cinacalcet for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. *World J Surg.* 2022 Apr 12;46(4):813–9.