

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİNE GİREN
KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
MİNERAL VE KEMİK BOZUKLUĞU GELİŞİMİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma SAVAŞ

KAYSERİ – 2020



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ VE PERİTON DİYALİZİNE GİREN
KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA
MİNERAL VE KEMİK BOZUKLUĞU GELİŞİMİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma SAVAŞ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Oktay OYMAK**

KAYSERİ-2020

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim boyunca usta çırak ilişkisinin önemini bize en iyi anlatan, cesareti ve deneyimleri ile kendine hayran bırakan, bilgi ve tecrübesi ile bize yol gösteren, hayatın her alanında bize nasıl daha iyi olabileceğimizi hayat ve hekimlik tecrübeleri ile bize aktaran çok değerli tez danışmanı hocam Prof.Dr.Oktay OYMAK’a

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgilerini, deneyimlerini bizden esirgemeyip büyük özveri ile yetiştirmemizde emeği olan Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm personelimize teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca sevgi ve desteklerini en yüksek düzeyde gösteren yaşadığım her türlü iyi ve kötü anımda yanımda olan, dualarını hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili aileme sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürler.

Dr.Şeyma SAVAŞ

Kayseri,2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	3
2.1.1.Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji ve İnsidans	4
2.1.3.Sınıflandırma.....	4
2.1.4.Etyolojisi	5
2.1.5.Yerine Koyma Tedavisi	6
2.1.5.1.Hemodiyaliz Tedavisi	7
2.1.5.2.Periton Diyaliz Tedavisi.....	8
2.2.DİYALİZ HASTALARINDA MİNERAL VE KEMİK BOZUKLUKLARI	9
2.2.1.Mineral ve Kemik Bozukluklarının Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	9
2.2.2.Mineral ve Kemik Bozukluklarının Patogenezi	10
2.2.2.1.Sekonder Hiperparatiroidizm	12
2.2.2.2.KBH ve Kemik Döngüsü, Mineralizasyon ve Volümündeki (TMV) Değişiklikler	17
2.2.2.2.1.Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı	18
2.2.2.2.2.Düşük Döngülü Kemik Hastalığı	19
2.2.3.Mineral ve Kemik Bozukluklarında Klinik Bulgular.....	20
2.2.4.Mineral ve Kemik Bozukluklarında Tanı ve Ayırıcı Tanı	23
2.2.5.Diyaliz Hastalarında Mineral ve Kemik Bozukluklarının Tedavisi.....	26
2.2.5.1.Mineral ve Kemik Bozukluklarında Fosfor Bağlayıcı İlaçların Kullanımı	28

2.2.5.2.Mineral ve Kemik Bozukluklarında Vitamin D Metabolitleri ve Vitamin D Analoglarının Kullanımı	30
2.2.5.3.Mineral ve Kemik Bozuklukları Tedavisinde Kalsimimetiklerin Rolü.....	31
2.2.5.4.Mineral ve Kemik Bozukluklarının Tedavisinde Paratiroidektominin Rolü.....	32
3.GEREÇLER VE YÖNTEM.....	34
3.1.İSTATİSTİK İNCELEMELERİ	35
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇLAR	63
7.KAYNAKLAR	65
ONAY	81

KISALTMALAR

AAH	: Albümin Atılım Hızı
AKO	: Albümin Kreatinin Oranı
ALP	: Alkalen Fosfataz
APD	: Aletli Periton Diyalizi
AV	: Arteriyovenöz
Ca	: Kalsiyum
CAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
CaSR	: Kalsiyuma Duyarlı Reseptör
CaxP	: Kalsiyum Fosfor Çarpımı
CKD-MBD	: Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder
CREDIT	: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması
DM	: Diyabetes Mellitus
FGF23	: Fibroblast Büyüme Faktörü 23
FGFR1	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptör 1
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
İPTH	: İntakt Paratiroid Hormon
KAH	: Koroner Arter Hatalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBH-MKB	: Kronik Böbrek Hastalığı Mineral ve Kemik Bozukluğu
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcome
KÜA	: Kalsifik Üremik Arteriolopati
MO	: Miks Osteodistrofi
NHE23	: Sodyum/Hidrojen Değiştirici İzofom 3
OFS	: Osteitis Fibroza Sistika
PD	: Periton Diyalizi
PTFE	: Politetrafloroetilen
PTH	: Paratiroid Hormonu
RRT	: Renal Replasman Tedavisi

SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TND	: Türk Nefroloji Derneği
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri.....	3
Tablo 2.	KDIGO 2012 GFH Evrelemesi.....	4
Tablo 3.	GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu KDIGO 2012	5
Tablo 4.	Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi	5
Tablo 5.	2016 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı.	7
Tablo 6.	Sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomi endikasyonları...	33
Tablo 7.	Diyaliz Türüne Göre Demografik ve Klinik Bulguların Karşılaştırılması	38
Tablo 8.	Diyaliz türlerine göre diyalize girme nedenleri	40
Tablo 9.	HD ve PD hastalarının laboratuvar bulgularının tanımlayıcı özellikleri ...	41
Tablo 10.	Diyaliz türü ile olası kemik mineral bozukluklarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 11.	Kalsimimetik kullanımına göre diyaliz türü ile olası kemik mineral bozukluklarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 12.	Belirli PTH aralıklarında bulunan diyaliz hastalarının diyaliz türü ile MKB’e yönelik ilaç kullanımlarının karşılaştırılması	44
Tablo 13.	Belirli PTH aralıklarında bulunan diyaliz hastalarının diyaliz türü ile MKB’e yönelik ilaç kullanımlarının karşılaştırılması	44
Tablo 14.	Aktif D vitamini kullanımına göre diyaliz türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 15.	Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanımına göre diyaliz türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 16.	Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanımına göre diyaliz türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 17.	Kalsimimetik kullanımına göre diyaliz türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 18.	Eritropoetin kullanımına göre diyaliz türü ile Hb değerlerinin karşılaştırılması.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Diyalizde çözünen hareketin şematik olarak gösterilmesi	8
Şekil 2.	Sağlıklı bireylerde Aktif Vitamin D, PTH ve FGF-23 arasındaki ilişki.....	11
Şekil 3.	Sekonder hiperparatiroidizm için temel fizyopatolojik akış şeması.....	13
Şekil 4.	Kalsiyum dengesi akış şeması	15
Şekil 5.	Fosfor bağlayıcıların yıllar içindeki gelişimi ve önemli yan etkiler.....	28
Şekil 6.	Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının diyalize girme nedenleri	40



HEMODİYALİZ VE PEİTON DİYALİZİNE GİREN KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA MİNERAL VE KEMİK BOZUKLUĞU GELİŞİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Kemik mineral bozuklukları, son dönem böbrek yetmezliğinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir problemdir. Kemik mineral bozukluklarında altın standart tanı yöntemi kemik biyopsisi olsa da invazif ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle günümüzde biyokimyasal belirteç ve parametrelere göre kemik döngüsü, mineralizasyonu ve volümü değerlendirilir. Bu çalışmadaki amaç, diyalize giren hastalarda kemik ve mineral bozuklukları, belirli laboratuvar değerleri ile öngörülerek, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının arasında bu değerlerin ve terapötik yaklaşımların farklı olup olmadığına bakmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya toplam 167 hasta dahil edildi. Bu hastalar 18 yaşından büyük en az 6 aydır diyalize giren hemodiyaliz ve peritondiyaliz hastalarından oluşmaktadır. Hastaların son 6 aylık rutin diyaliz takip verileri (Kalsiyum, Posfor, Parathormon, Albumin, Hemogloblin, BUN, Kreatinin, Diyalizat Kalsiyumu) kullanıldı. Diyaliz yeterliliği açısından Kt/V değerleri kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, diyalize girme nedeni, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet varlığı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların diyalize girdikleri süre boyunca vücudun herhangi bir yerinde meydana gelen kemik kırığı ve paratiroidektomi öyküleri dosyalarından tarandı. Hastalarda ayrıca oral ya da parenteral D vitamini, kalsimimetik, fosfor bağlayıcı (kalsiyum içeren ve kalsiyum içermeyen) kullanımı kayıtları alındı.

Bulgular: Hastaların 86'sı (%51.5) hemodiyaliz, 81'i (%48.5) periton diyalizi hastalarından oluşmaktadır. Diyaliz süresi ortalaması hemodiyaliz hastalarında 76 (6-276) ay, periton diyalizi hastalarında 56 (21-82) ay olarak tespit edildi (p=0.015). Cinsiyet, yaş, kronik hastalıklar (DM, HT, KAH), aktif D vitamini kullanımı, fosfor bağlayıcı ilaç kullanımı (kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı, kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı), kalsimimetik kullanımı, kırık öyküsü, paratiroidektomi operasyonu öyküsü ile diyaliz türü arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastaların diyalize girme nedenleri ile diyaliz türü kategorileri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0.016$). HD hastalarında en sık diyalize girme nedeni diyabetik nefropati iken PD hastalarında hipertansif nefropatidir.

Periton diyalizi kategorisinde Hb ortalama değerleri, hemodiyaliz kategorisine göre yüksek bulunmuştur ($p=0.02$). Eritropoetin kullanımı HD hastalarında daha fazladır ($p=0.011$).

PD kategorisindeki düzeltilmiş Ca ortalama değerleri, HD kategorisine göre yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). HD kategorisindeki ortalama fosfor değerleri PD kategorisine göre yüksek bulunmuştur ($p<0.005$).

PTH<150 pg/ml olan hastalar olası adinamik kemik hastalığı, PTH=150-600 pg/ml olan hastalar istenilen değer aralığı, PTH>600 pg/ml olan hastalar sekonder hiperparatiroidi olarak kabul edilmiştir. Adinamik kemik hastalığı hemodiyaliz hastalarında daha sık gözlenmiştir ($p=0.013$). PTH>300 pg/ml üzerinde olan hasta sayısı periton diyalizinde daha sık gözlenmiştir ($p=0.010$). İstenilen değer aralığına ulaşan hastalar periton diyalizinde daha fazladır ($p=0.008$). Sekonder hiperparatiroidi olan hastalar her iki diyaliz türünde de benzerdir. Aktif D vitamini kullanımı, fosfor bağlayıcı kullanımı ve kalsimimetik kullanımına göre biyokimyasal parametreler karşılaştırılmış fosfor bağlayıcı ve aktif D vitamini kullanan grupta PD hastalarında düzeltilmiş kalsiyum ortalaması daha fazla fosfor ortalaması daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada diyaliz hastalarında kemik mineral bozukluğunun diyaliz türleri arasında farklılığı gözlenmiş, bu sonuçlara göre tedavi protokolleri ve terapötik yaklaşımlar incelenmiştir. Bu çalışmada HD hastalarında adinamik kemik hastalığının daha fazla görüldüğü, bununla birlikte PD hastalarında ise kemik mineral bozukluklarının daha kabul edilebilir sınırlarda olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, diyaliz hastalarında PD'nin kemik mineral bozukluklarını kontrol etmede HD'den daha etkili olduğu saptanmıştır.

COMPARISON OF MINERAL AND BONE DISORDER DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY FAILURE IN HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS

ABSTRACT

Purpose: Bone mineral disorders are an important problem affecting mortality and morbidity in end-stage renal failure. The gold standard diagnostic method in bone mineral disorders is bone biopsy but it is an invasive and expensive method. So, bone cycle, mineralization and volume are generally evaluated according to biochemical markers and parameters. The aim of this study is to see whether or not these diagnostic parameters and therapeutic approaches are different among hemodialysis and peritoneal dialysis patients to predict bone and mineral disorders.

Material Method: A total of 167 patients were included in the study. These patients consist of hemodialysis and peritoneal dialysis patients over the age of 18 who have been on dialysis for at least 6 months. Routine dialysis follow-up data (Calcium, phosphorus, Parathormone, Albumin, Hemoglobin, BUN, Kreatinine, Dialysate Kalcium) were used for the last six months of the patients. Kt/V values were recorded in terms of dialysis adequacy. Patient's age, gender, height, weight, etiology of renal failure such as hypertension, and diabetes mellitus were recorded. Bone fractures and parathyroidectomy histories occurring elsewhere in the body during the period of dialysis patients included in the study were scanned. Patients were also recorded for oral or parenteral vitamin D, calcimetics and phosphorus-binding agents (calcium-containing and calcium-free) use.

Findings: 86 (51.5%) of the patients were hemodialysis and 81 (48.5%) of them were peritoneal dialysis patients. The mean dialysis time was 76 (6-276) months in hemodialysis patients and 56 (21-82) months in peritoneal dialysis patients ($p=0.015$). Between HD and PD groups no significant difference determined for gender, age, presence of co-morbid chronic diseases (DM, HT, CAD), active vitamin D use, use of phosphorus-binding drugs (calcium-containing phosphorus-binding, calcium-free phosphorus-binding), calcimetic use, bone fracture history and parathyroidectomy history. There is a statistically significant relationship between the causes of renal failure etiology and dialysis type categories ($p=0.016$).

Diabetic nephropathy is the most common reason for dialysis in hemodialysis patients, while hypertensive nephropathy in peritoneal dialysis patients. The mean value of hemoglobin in PD group was higher than HD group ($p=0.02$). Erythropoietin use ratio is higher in hemodialysis patients ($p=0.011$). The corrected calcium mean values in the peritoneal dialysis category were higher than the hemodialysis category ($p<0.001$). In contrast to calcium levels, mean phosphorus values were higher in HD group than PD group ($p<0.005$). Patients with $PTH<150$ pg/ml were considered as possible adynamic bone disease, patients with PTH values between 150-600 pg/ml were desired value range and patients with $PTH>600$ pg/ml were considered to have secondary hyperparathyroidism. Adynamic bone disease has been observed more frequently in HD group ($p=0.013$). The number of patients with $PTH>300$ pg/ml was observed more frequently in peritoneal dialysis ($p=0.010$). Patients who had PTH levels in the desired value range are more in peritoneal dialysis ($p=0.008$). Patients with secondary hyperparathyroidism are similar in both types of dialysis groups. According to active vitamin D use, phosphorus binder use and calcimetic use, biochemical parameters were compared, and for the patients using phosphorus binder and active vitamin D, the mean adjusted calcium and phosphorus values were lower in PD group.

Conclusion: In this study, some differences of bone mineral metabolism disorders, treatment protocols and therapeutic approaches were observed between HD and PD patients groups. This study showed that adynamic bone disease was observed more frequently in HD patients, however control of bone and mineral disorders were better in PD patients group. Our findings suggest that, the outcome of bone and mineral parameters are better in PD patients than HD patients.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada sıklığı artmakta olan bir halk sağlığı problemidir. KBH’da sık görülen Kronik Böbrek Hastalığı–Mineral ve Kemik Bozukluğunun (KBH-MKB) önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, hemodiyaliz ve periton diyalizine (PD) giren hastalarda mineral ve kemik bozukluğunun karşılaştırılması amaçlanmıştır. Kronik böbrek yetmezliğinde, mineral metabolizmasında ve kemik yapısında meydana gelen değişiklikler, böbrek işlev bozukluğu ilerledikçe kötüleşmektedir. Kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH) ve vitamin D düzeyindeki bozulmalar; kemik döngüsünü, mineralizasyonunu, volümünü, uzamasını ve kuvvetini etkilemekte ayrıca vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonlarına neden olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde kemik bozuklukları; yüksek (sekonder hiperparatiroidizm ya da osteitisfibroza, miks üremik kemik hastalığı) ve düşük (adinamik kemik hastalığı ve osteomalazi) döngülü kemik hastalıkları olarak iki ana gruba ayrılmaktadır[1].

"Renal osteodistrofi" terimi artık sadece kemik biyopsisine dayalı KBH ile ilişkili kemik morfolojisindeki değişiklikleri tanımlamak için kullanılmaktadır[2]. Genel prensip olarak altın standart tanı yöntemi kemik biyopsisi olsa da invazif ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle günümüzde kemik döngüsü, mineralizasyonu ve volümü değerlendirilerek sınıflandırma yapılır. “KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)” kılavuzunda, renal osteodistrofinin tipi tedavi kararlarını etkileyecekse, kemik biyopsisi yapılmasının makul olacağı ifade

edilmektedir[3]. Bununla birlikte, kemik döngüsünün tanısı ve izlenmesi için çeşitli kemik biyo-belirteçleri kullanılmıştır. Biyokimyasal ölçümlerde serum kalsiyum, fosfor, iPTH ve alkalen fosfataz (total veya kemik spesifik) kullanılmaktadır. Bu çalışmada diyalize giren hastalarda kemik ve mineral bozuklukları, belirli laboratuvar değerleri ile öngörülerek, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının arasında bu değerlerin ve terapötik yaklaşımların farklı olup olmadığına bakılmıştır.

Hemodiyaliz ve periton diyaliz yapan hastalar arasında aktif D vitamini, fosfor bağlayıcı ve kalsimimetik kullanımı düzeyleri karşılaştırılmış ve kemik ve mineral bozukluklarının önemli parametrelerinden olan parathormon, alkalen fosfataz (ALP), düzeltilmiş kalsiyum, fosfor düzeylerine bakılarak diyaliz türleri arasında tanı ve tedavi farklılıkları gözden geçirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

KBH, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kronik böbrek hastalığının değerlendirilmesi ve tedavisi kılavuzunda hastanın sağlığını etkileyecek şekilde üç aydan uzun süre ile böbrek hasarı olması ve/veya glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nın 60 ml/dk/1,73m²'nin altına inmesi olarak tanımlanmıştır[4]. KBH tanı kriterleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri

KBH TANI KRİTERLERİ (En az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
BÖBREKHASARININ BELİRTEÇLERİ	*Albüminüri (AAH >30 mg/24 saat; AKO >30 mg/g [>3 mg/mmol]) *İdrar sediment anormallikleri *Tübüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler *Histopatolojik değişiklikler *Görüntüleme ile saptanmış yapısal bozukluklar *Böbrek nakli öyküsü
AZALMIŞ GFR	*GFR<60 ml/dk/1.73 m²(GFR kategorisi G3a-G5)

AAH: Albümin Atılım HızıAKO: Albümin Kreatinin Oranı KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Tablo 1, 2012 KDIGO Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

2.1.2.Epidemiyoloji ve İnsidans

Kronik böbrek hastalığı giderek artan sıklıkta, ülkemizde ve tüm dünyada farkındalık düzeyinin halen düşük olduğu bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek hastalığının erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, toplum temelli çalışmalar yapılmaksızın hastalığın insidans ve prevalansını belirlemek zordur. Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından gerçekleştirilen CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışması ile ülkemizde KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı saptanmıştır. Türkiye’de 23 ilde küme örneklem yöntemiyle seçilen 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan CREDIT kohortunun birinci fazının sonuçlarına göre; Türkiye’deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı %15,7 bulunmuştur. Buna göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur. GFH düşük (<60 ml/dk) olan hasta oranı ise %5,1 olup, her 20 yetişkinden birisinde kritik düzeyde KBH olduğunu göstermektedir. Bu oranlara göre, KBH’nin ülkemizde yaklaşık 7,3 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 2,4 milyon kişinin 60 ml/dk’nın altında GFH’ye (evre 3-5) sahip olduğu tahmin edilmektedir[5].

2.1.3.Sınıflandırma

KBH hesaplanan GFH'na göre evrelendirilmiştir. 2012 yılı KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzuna göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbrek yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmış Evre 3 olgular G3a ve G3b olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklenmiştir[4].

Tablo 2. KDIGO 2012 GFH Evrelemesi

Evre	GFH (ml/dk/1,73 m2)	Tanımlama
1	>90	Normal veya yüksek
2	60-89	Hafif azalmış
3a	45-59	Hafif - orta derecede azalmış
3b	30-44	Orta - ciddi derecede azalmış
4	15-29	Şiddetli azalmış
5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 3. GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu KDIGO 2012

Albüminüri evreleri	Albümin Atılım Hızı (mg/24 saat)	Albümin/kreatinin oranı (mg/g)	Tanımlama
A1	<30	≤ 30	Normal-hafif yüksek
A2	30-300	30-300	Orta derecede yüksek
A3	>300	≥300	Çok yüksek

2.1.4.Etiyolojisi

KBH tanısı konulan her olguda progresyon hızını ve komplikasyon riskini önemli ölçüde etkileyebilmesi nedeniyle böbrek hastalığının etiyolojisinin belirlenmesine çaba gösterilmelidir. Etiyolojik nedenin saptanması, aynı zamanda spesifik tedavi yöntemlerinin uygulanmasına da olanak tanır.

Son dönem böbrek hastalığı etiyolojisinde diabetes mellitus (DM) en sık rastlanan nedendir. Etiyolojide yüksek oranda gözlenen hipertansiyonun (HT) primer mi, yoksa tespit edilmemiş başka bir nedene bağlı olarak gelişen renal yetersizliğe sekonder mi olduğu tartışmalıdır[6].

Tablo 4. Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etiyolojik nedenlerin zamanla değişimi

Etiyolojik Neden	1995	2000	2006	2012
Diabetes mellitus	15,3	15,8	28,9	36,6
Hipertansiyon/Nefroskleroz	9,2	15,2	23,3	27,4
Glomerülonefrit	28,1	22,8	6,6	7,3
Tübülointerstisyel nefrit	12,0	4,8	3,9	2,7
Ürolojik hastalıklar	7,6	9,6	6,1	-
Kistik böbrek hastalıkları	5,2	4,4	5,3	4,2
Bilinen diğer nedenler	4,4	9,6	10,7	11,3
Nedeni bilinmeyenler	18,2	17,8	15,2	10,5

Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri

Geçmişte KBH’ye götüren en önemli neden glomerülonefritler iken, günümüzde altta yatan en sık nedenler diyabet ve hipertansiyondur. Ülkemizde SDBY nedenleri arasında

diyabet ve hipertansiyon oranları zamanla giderek artmış, glomerülonefritlerin oranı ise azalmıştır (tablo 4)[7].

2.1.5.Yerine Koyma Tedavisi

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) tedavisi renal replasman tedavileri olarak tanımlanan diyaliz ve böbrek transplantasyonudur. Tedavinin başlıca amacı, hastaların hayat süresinin uzatılması olmakla birlikte, aynı zamanda hayat standardının da en iyi düzeyde tutulması hedeflenmelidir. Son yıllarda immünsüpresif ve antimikrobiyal tedavide, enfeksiyonların kontrolü ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler böbrek transplantasyonunu en fazla tercih edilen, en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir. Ancak yeterli sayıda böbrek vericisi bulunamadığından hastaların çoğu diyaliz tedavisine devam etmektedir. Bu durumda diyaliz tedavisi, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında temel tedavi olma özelliğini sürdürmektedir[8].

Temel olarak iki tip diyaliz yöntemi vardır:

1. Hemodiyaliz

2. Periton diyalizi

Renal replasman tedavisi (RRT) için kullanılan modalite ile ilgili veriler ağırlıklı olarak anket sonuçlarından elde edilmektedir ve dünya çapında az sayıda yayın bulunmaktadır. Fresenius tıbbi bakım ağını kullanan 2005 yılında yapılan bir araştırmada, dünya çapında RRT aldığı, bunun %89'unda hemodiyaliz ve %11'inde periton diyalizi uygulandığı tahmin edildi[9]. Bazı ülkeler ve bölgelerdeki anketlerde, periton diyalizi, HD'ye kıyasla nispi kolaylığı ve daha düşük maliyeti nedeniyle baskın tedavi olmaya devam etmektedir[10, 11]. Bazı durumlarda, seçim yöntemi, hemodinamik stabilite ve diğer organ yetmezlikleri gibi hasta ve hastalık özelliklerine dayanan uygulama kılavuzları tarafından yönlendirilmektedir[12]. Ayrıca, tedavi maliyeti, modalite seçiminde önemli bir itici güç olabilir.

SDBY'nin ideal tedavisi, böbreğin tüm fonksiyonlarının düzeldiği böbrek transplantasyonudur. Ancak, transplantasyon olanağındaki kısıtlılıklar nedeniyle, hastaların büyük kısmı diyaliz ile yaşamını sürdürmek zorundadır. Dünyada RRT altındaki 2 milyonu aşkın hastanın %25'ten azı böbrek nakillidir. Ülkeler arasında bazı

farklılıklar olmakla beraber, tüm dünyada baskın olan diyaliz yöntemi yaklaşık %90'lık oran ile hemodiyalizdir.

2016 yılında Türkiye’de renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek hastalığı nokta prevalansı milyon nüfus başına 933 olarak saptanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir)[6].

Tablo 5. 2016 yılı sonu itibarıyla kronik HD/PD programında veya fonksiyonel greftle izlenmekte olan tüm hastaların RRT tipine göre dağılımı.

	Sayı	%
Hemodiyaliz	56.687	76,12
Periton diyaliz	3508	4,71
Transplantasyon	14.280	19,17
Toplam	74.475	100,00

Kaynak: TND Böbrek Kayıt Sistemi verileri 2016

2.1.5.1.Hemodiyaliz Tedavisi

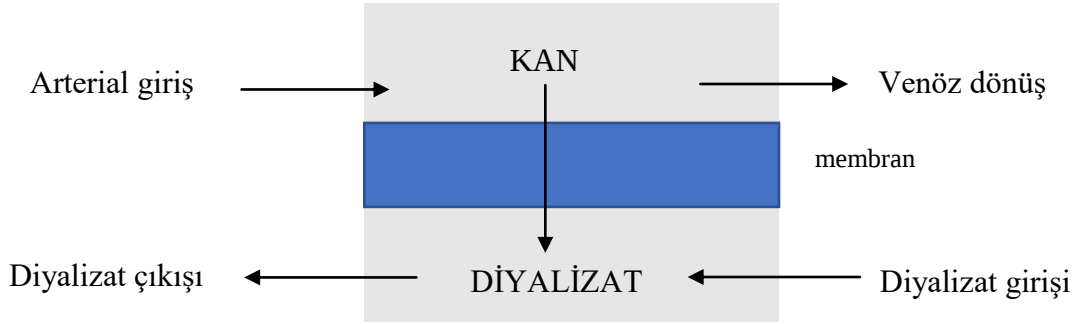
Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı (erişkinde genellikle yaklaşık dakikada 200-600 ml) ve bir membran ile makine kullanılmalıdır[13].

Hemodiyaliz yapmak için kullanılan aparat aşağıdaki bileşenlerden oluşur:

- Diyaliz Cihazı
- Diyaliz solüsyonu (diyalizat)
- Kan ve diyaliz solüsyonunun taşınması için tüpler
- Prosedüre güç sağlayan ve mekanik olarak izleyen makine

Diyalizörler, içi boş liflerin veya paralel membran plakalarının diyalizat içinde süspanse edildiği bir poliüretan kapsül veya kabuktan oluşur. Elyaf lar veya plakalar, kan ve diyalizatın aktığı yarı geçirgen bir zar olarak işlev görür. Bu zarı geçerek çözünenler ve

su, hastanın intravasküler bölgesi ile diyalizörde bulunan diyaliz sıvısı arasında hareket eder.



Şekil 1. Diyalizde çözünen hareketin şematik olarak gösterilmesi

Hemodiyalizinde üç ana vasküler erişim türü vardır: primer arteriyovenöz fistüller, AV greftleri ve tünelli hemodiyaliz kateterleri[14]. AV fistülleri, önemli ölçüde uzun dönem açıklık oranları ve daha düşük komplikasyon oranları göz önüne alındığında, vasküler erişimin tercih edilen şeklidir[15]. AV greftleri, bir arter ve ven, en yaygın olarak politetrafloroetilen (PTFE) arasında bir greft yerleştirilerek oluşturulur. AV greftleri, bir AV fistülü desteklemek için yetersiz vasküler anatomisi olan hastalarda mükemmel vasküler erişim sağlayabilir. Tünelli hemodiyaliz kateterleri, öncelikle AV fistüllerin olgunlaşması sırasında orta süreli vasküler erişim olarak kullanılır. Ayrıca AV erişim kontrendikasyonları olan veya mevcut tüm alanları tüketmiş olan hastalarda kabul edilebilir uzun süreli erişim sağlayabilirler.

Hemodiyaliz, ülkemizde en sık uygulanan RRT yöntemidir[6].

2.1.5.2.Periton Diyaliz Tedavisi

Periton diyalizi, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılması esasına dayanmaktadır. Periton kapillerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna doğru ultrafiltrasyona yol açmaları, periton diyalizinin temel mekanizmasını oluşturmaktadır[16]. PD'nin potansiyel endikasyonları arasında sorunlu vasküler erişimi olan veya evde diyalizi tercih eden, ancak eş veya uygun bir ev ortamı eksikliği nedeniyle evde hemodiyaliz yapamayan hastalar bulunur. PD'ye karşı mutlak kontrendikasyonlar, belgelenmiş peritoneal fonksiyon kaybı veya

diyalizat akışını sınırlayan geniş abdominal adezyonları içerir. Bu koşullar altında, yeterli bir diyaliz dozu elde etmek mümkün olmayacaktır[17].

Karın boşluğuna yerleştirilen periton diyaliz kateterleri yerleştirildikten hemen sonra kullanılabilir. Bununla birlikte, sıvı kaçağı riskini en aza indirmek için diyalize başlamadan önce en az 10 ila 14 gün beklemek tercih edilir[18].

Periton diyalizi, sürekli (sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD)) veya aralıklı (aletli periton diyalizi (APD)) formunda yapılabilir[19].

Rezidüel renal fonksiyon üzerindeki etki dışında, çalışmalar çoğu klinik sonuç için SAPD ve APD arasında benzerlikler olduğunu göstermiştir. 139 hastayı içeren randomize, kontrollü üç çalışmanın sistematik bir incelemesinde, SAPD ve APD benzer mortalite, hastaneye yatış oranları, peritonit riski ve sıvı kaçaqları ile sonuçlanmıştır. Çalışmalar ayrıca hacim yönetimindeki modaliteler ile teknik sağkalım arasında farklılıklar göstermemiştir[20]. Bir istisna rezidüel böbrek fonksiyonudur. SAPD ve APD'nin rezidüel renal fonksiyon üzerindeki göreceli etkileri tartışmalıdır. 505 SAPD ve 78 APD hastası üzerinde yapılan büyük, gözlemsel bir çalışmada, APD ile ilk yıl kalan böbrek fonksiyon kaybı riski, SAPD ile karşılaştırıldığında daha yüksekti[21]. Belirli bir modalitenin böbrek fonksiyonunu daha iyi koruyup korumadığını belirlemek için daha büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2. DİYALİZ HASTALARINDA MİNERAL VE KEMİK BOZUKLUKLARI

2.2.1. Mineral ve Kemik Bozukluklarının Tanımı ve Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı, genellikle aşağıdaki üç bileşenin biri veya kombinasyonu ile ortaya çıkan mineral ve kemik metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir:

- Kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve D vitamini metabolizması anormallikleri
- Kemik döngüsünde anormallikler, mineralizasyon, hacim lineer büyüme veya güç
- İskelet dışı kalsifikasyon

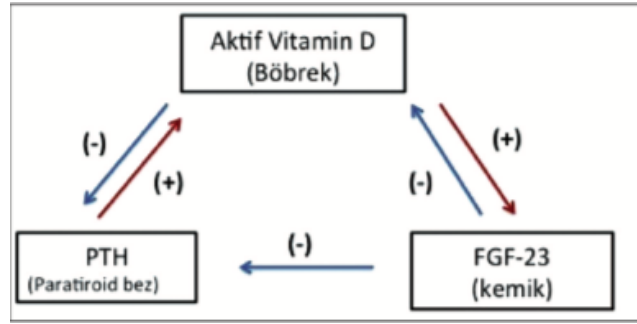
KDIGO çalışma grubu 2006 yılında bu anormallikleri içeren sistemik bir bozukluğu tanımlamak için kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozukluğu (CKD-MBD) teriminin kullanılmasını önerdi[22]. Bu anormalliklerin her biri, öncelikle kardiyovasküler komplikasyonlardan kaynaklanan yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. CKD-MBD teriminin kullanılmasını takiben, çeşitli klinik uygulama kılavuzları, bu sistemik bozukluğun sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan laboratuvar hedeflerini ve terapötik yaklaşımları önermektedir.

"Renal osteodistrofi" terimi artık sadece kemik biyopsisine dayalı KBH ile ilişkili kemik morfolojisindeki değişiklikleri tanımlamak için kullanılmaktadır[22, 23].

Kemik hastalığı Evre 2 KBH döneminde (GFR: 60-89 ml/dk) başlar ve Evre 5 KBH (GFR<15 ml/dk) döneminde ise neredeyse tüm hastalarda saptanır[14]. Hemodiyalize giren hastalarda osteitis fibroza ve adinamik kemik hastalığı eşit sıklıkla görülürken; periton diyalizi hastalarında adinamik kemik hastalığı daha sık görülmektedir. Son bir kaç dekatta adinamik kemik hastalığının prevalansı diğer renal osteodistrofi tiplerine göre artış göstermiştir[24-26]. Osteomalazi sıklığı ise azalmış olup az sayıdaki hastada görülmekle birlikte özellikle Hint-Asya kökenli etnik gruplarda daha sık görülmektedir[27].

2.2.2. Mineral ve Kemik Bozukluklarının Patogenezi

Kronik böbrek hastalığı, hemen her zaman kemik ve mineral metabolizmasındaki birtakım değişikliklerle birlikte seyretmektedir. Bu değişiklikler kalsiyum, fosfor, parathormon, fibroblast büyüme faktörü-23 ve vitamin D metabolizmasındaki biyokimyasal bozuklukları; kemik döngüsünde, mineralizasyonunda ve lineer büyümesindeki değişiklikleri ve iskelet dışı kalsifikasyonları kapsamaktadır. Patofizyolojisinde kemik, böbrek, gastrointestinal sistem ve vasküler yapılar arasındaki feed-back mekanizmalarındaki bozukluk rol oynamaktadır. Kemik metabolizmanın ana başrol oyuncusu olan kalsiyum ve fosfor metabolizması üç ana molekül arasındaki feed-back mekanizmaları ile kontrol edilir: PTH, Vitamin D ve FGF-23 (Şekil 2).



Şekil 2. Sağlıklı bireylerde Aktif Vitamin D, PTH ve FGF-23 arasındaki ilişki

Şekil 2 kaynak 25'ten alınmıştır.

PTH, 84 aminoasit yapıda paratiroid bezde depolanan bir proteindir. Dolaşımda aktif formu olan fragmanlarına ayrılır, sonra karaciğer ve böbrekte metabolize edilir. Başlıca uyarıcı hipokalsemidir. Ayrıca hiperfosfatemi ve azalmış aktif D vitamini (kalsitriol) tarafından da uyarılır. İnhibisyonu artmış kalsiyum, kalsitriol ve FGF-23 tarafından olur. Hedef organları böbrek ve kemiktir. Böbrekte proksimal tübül epitelinde sodyum-fosfor kotransporter'ı deaktive eder ve fosfor atılımını artırır. Kemikte ise hem osteoklastları hem de osteoblastları uyarır, kemik döngüsünü artırarak kemikten kalsiyum ve fosfor salınımını stimule eder. Bu durum paratiroid bezdeki kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR) üzerinden PTH salınımını suprese eder[28].

Böbrekte 1α -hidroksilaz ile aktifleşmiş olan 1,25 dihidroksivitamin D₃ (kalsitriol) kalsiyum/fosfor dengesindeki en önemli moleküldür. Barsak ve proksimal tübüldeki vitamin D reseptörü (VDR) yoluyla kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, PTH'ı doğrudan baskılar ve FGF-23 yapımını artırır. Kalsitriol etkileri ayrıca proksimal tübül epitelindeki 1α -hidroksilaz enzimiyle de kontrol edilir. PTH, kalsitonin, hipokalsemi ve hipofosfatemi enzim aktivitesini artırırken, diğer vitamin D deriveleri ve FGF-23 tarafından inhibe edilir.

FGF-23 ise kemikteki osteosit ve osteoblastlardan sekrete edilen serum fosfor seviyelerinin kontrolünden sorumlu dolaşan peptid yapıda bir moleküldür. Başlıca uyarıcıları kalsitriol, yüksek fosfor içeren diyet, PTH ve kalsiyumdur. FGF-23 renal proksimal tübül hücrelerindeki FGF reseptörüne ve koreseptörü olan klothoya bağlanır ve luminal membrandaki sodyum fosfat taşıyıcısında (Na/Pi IIa) down regülasyona yol açarak fosfatürik etki gösterir[29].

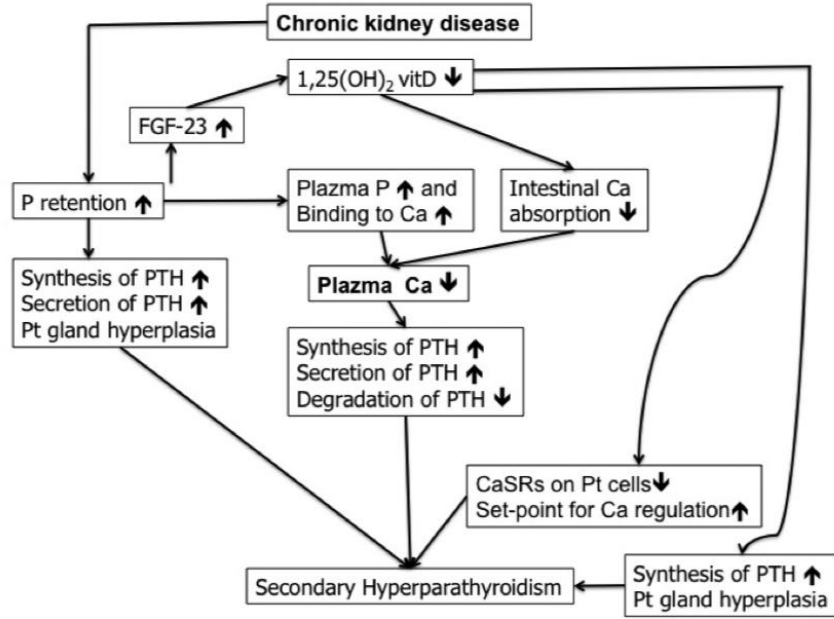
2.2.1.1.Sekonder Hiperparatiroidizm

CKD-MBD'nin temel bir özelliği olan sekonder hiperparatiroidizm, KBH'nin başlangıcında başlar ve böbrek fonksiyonu azaldıkça prevalansı artar (özellikle tahmini glomerüler filtrasyon hızında $[eGFR] < 60 \text{ mL/dak/1.73m}^2$). Sekonder hiperparatiroidizm, artmış PTH sekresyonunu başlatan ve sürdüren aşağıdaki anormallik serilerine yanıt olarak ortaya çıkar[30].

- Fosfat retansiyonu
- Serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonunda azalma
- 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) konsantrasyonunda azalma
- Artan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) konsantrasyonu
- Paratiroid bezlerinde D vitamini reseptörlerinin (VDR'ler), kalsiyum algılayan reseptörlerin (CaSR'ler), fibroblast büyüme faktörü reseptörlerinin ve klotho'nun azaltılmış ekspresyonu

Bu anormalliklerin PTH üretimini tetiklemedeki önemi, KBH seyri sırasında PTH'daki artışla ilgili olarak kendi konsantrasyonlarındaki değişiklikler incelenerek anlaşılabilir. Artan PTH konsantrasyonları önce $eGFR \ 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına düştüğünde belirginleşir. O zaman, serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları normaldir ve $eGFR$ yaklaşık $20 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ 'ye düşene kadar normal aralıklarda kalır[31].

Kalsitriol konsantrasyonundaki azalmanın birincil nedeni, işleyen böbrek dokusunun kaybı yerine FGF23 konsantrasyonundaki artıştır[32]. Hiperfosfatemide (KBH'de nispeten geç bir fenomen) ayrıca 1-alfa-hidroksilaz enziminin baskılanmasıyla kalsitriol sentezindeki azalmaya katkıda bulunabilir. Bu nedenle, ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu kalsitriol eksikliği ve hiperfosfatemide ile sonuçlanır, her ikisi de hipokalsemiye neden olur. Bu anormallikler PTH'nin sentezini ve salgılanmasını uyarır ve farklı mekanizmalar yoluyla konsantrasyonunu artırır.



Şekil 3. Sekonder hiperparatiroidizm için temel fizyopatolojik akış şeması

(PTH: Paratiroid hormon, P: Fosfor, Ca: Kalsiyum, Pth: Paratiroid, FGF-23: fibroblast büyüme faktörü-23, Pth hü. CaSR: Paratiroid hücrelerinde kalsiyuma duyarlı reseptör, 1,25 (OH)₂ vitD3: 1.25-dihidroksi vitamin D3 (aktif vitamin D –kalsitriol-) Kaynak 116’dan alınmıştır.

● Fosfat Retansiyonu ve Hiperfosfatemi

Fosfat retansiyonunun uzun süredir CKD-MBD'nin birçok bileşeni için ilk tetikleyici olduğu düşünülmektedir. GFH'deki düşüş filtrelenmiş fosfat yükünü azalttığı için KBH'den erken başlayarak fosfat tutma eğiliminin, sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir[33]. Fosfat retansiyonunun başlangıçta PTH salınımını nasıl sağladığını açıklamak için üç teori önerilmiştir[34].

- Hipokalseminin indüksiyonu
- Kalsitriol oluşumunda veya aktivitesinde azalma (böbrek tarafından üretilen aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksivitamin D)
- Artan PTH gen ekspresyonu

Fosfat retansiyonu, serum serbest kalsiyum konsantrasyonunu ve kalsitriol sentezini azaltarak erken KBH'de sekonder hiperparatiroidizme katkıda bulunur. Fosfat alımının GFH'deki azalmayla orantılı olarak kısıtlanmasıyla fosfat retansiyonu önlenirse, plazma PTH konsantrasyonundaki artış önlenir[35, 36] . Orta derecede böbrek yetmezliği

olan ve zaten sekonder hiperparatiroidizm yerleşmiş hastalarda bile, oral fosfat bağlayıcılarla plazma fosfat konsantrasyonunun düşürülmesi hipokalsemi, hiperparatiroidizm ve kalsitriol eksikliğini kısmen tersine çevirebilir[37]. Bununla birlikte, muhtemelen yüksek PTH ve FGF23 seviyelerinin aracılık ettiği renal proksimal tübüler fosfat rezorpsiyonundaki azalmaya bağlı olarak, KBH'nin erken evrelerinde hastaların çoğunda serum fosfat düzeyleri yükselmez[32]. FGF23'ün fosfat atılımı üzerindeki etkileri, KBH'nın erken dönemlerinde ortaya çıkan klotho eksikliği ile körleştirilebilir. Bu noktada, PTH serum fosfat seviyesini korumada birincil faktör olabilir.

Hiperfosfatemi ayrıca ileri KBH'de kalsiyum ve kalsitriolün plazma konsantrasyonlarından bağımsız olarak PTH sentezi ve sekresyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir[38, 39]. Son dönem böbrek yetmezliği olan deney hayvanlarında yapılan bir çalışma, plazma fosfat konsantrasyonunu normalleştirmek için diyet fosfat kısıtlamasının plazma PTH konsantrasyonlarını 130 ile 35 pg/mL arasında düşürdüğünü göstermiştir[39]. Bu, plazma kalsiyum veya kalsitriol konsantrasyonlarında değişiklik olmadan meydana gelmiştir. Bu hayvanlarda paratiroid bezi boyutu da azalmıştır, bu da hiperfosfateminin böbrek yetmezliğinde paratiroid büyümesini uyardığını düşündürmektedir. Bu etkiye, transkripsiyon sonrası PTH mRNA mesaj stabilizesini artırarak PTH haberci RNA (mRNA) konsantrasyonlarının azaltılması aracılık eder[40]. Bir çalışmada, böbrek yetmezliği olan hastalardan yüksek fosfat konsantrasyonlarına elde edilen hiperplastik paratiroid dokusunun in vitro maruziyetinin preproPTH mRNA'yı arttırdığını ve PTH salgısını arttırdığını gösterdi[41]. Hiperfosfatemi ayrıca PTH salgılanmasını baskılayan FGF23 salgılanmasını uyarır[42].

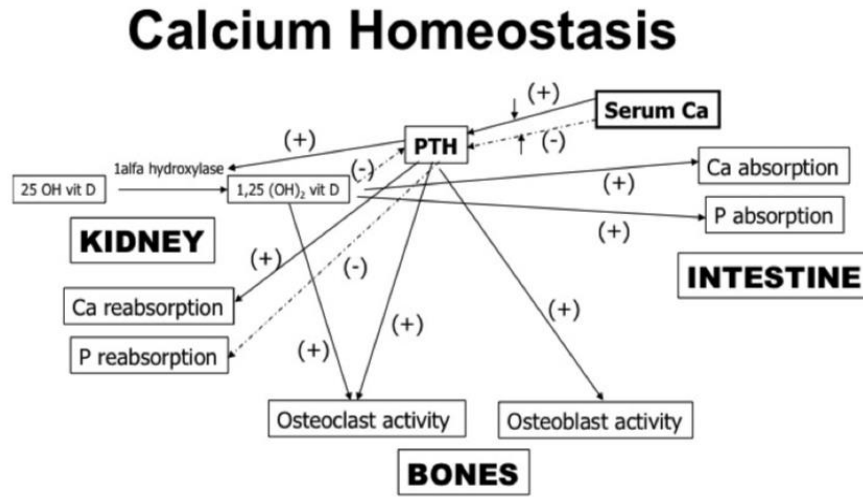
Hiperfosfateminin belki de en önemli sonucu kardiyovasküler sistem ile ilgilidir. Hiperfosfatemi vasküler düz kas hücresinin osteoblastik dönüşümünü uyarır ve doğrudan kardiyovasküler kalsifikasyona ve arteriyel sertliğe sebep olur[43].

• Serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonunda azalma

Kalsiyum PTH için başlıca düzenleyici moleküldür. KBH seyrinde azalmış aktif vitamin D seviyesi, fosfor retansiyonu ve PTH'nin kemik üzerindeki kalsemik etkilerine

karşı gelişen rezistans sonucu hipokalsemi gelişir. Hipokalsemi KBH hastalarında yaygındır ve PTH sekresyonunun artmasına ve anormal kemik yeniden şekillenmesine katkıda bulunur.

Kalsiyum, PTH sekresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Serum iyonize kalsiyumdaki küçük değişiklikler, paratiroid bezlerinin baş hücrelerinin yüzeyinde bulunan kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) tarafından algılanır. Serum kalsiyumuna yanıt olarak PTH sekresyonundaki değişiklikler CaSR tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. KBH’da gözlenen hipokalsemi CaSR üzerinden PTH salınımında artışa neden olur[44].



Şekil 4. Kalsiyum dengesi akış şeması

(PTH: paratiroid hormon, P: fosfor, Ca: Kalsiyum, 25 OH vit D: 25-dihidroksivitamin D, 1,25 (OH)₂ vit D: 1,25-dihidroksivitamin D3 (aktif vitamin D –kalsitriol-), (+): pozitif etki, (-): negatif etki Kaynak 116’ dan alınmıştır.

• 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) konsantrasyonunda azalma

Plazma kalsitriol konsantrasyonları, GFR <60 mL/dk/1.73 m² olduğunda genellikle normalin altına düşer, ancak daha yüksek GFR’li bazı hastalarda (yani <80 mL/dk/1.73 m²) düşük konsantrasyonlar da bulunmuştur[31].

Başlangıçta, kalsitriol konsantrasyonundaki düşüşün, işlev gören böbrek kütlesi kaybından ziyade FGF23 konsantrasyonundaki artıştan kaynaklanması muhtemeldir[32]. Kalsitrioldaki FGF23 kaynaklı azalma, GFR<70 mL/dak/1.73 m²’ye düştüğünde erken başlar. Bununla birlikte, ileri KBH’de hiperfosfatemi ve artmış

FGF23 seviyelerine ek olarak böbrek kütlesi kaybı kalsitriol sentezindeki düşüşe katkıda bulunur.

Fosfat retansiyonu (veya belki de proksimal tübüldeki artmış fosfat konsantrasyonları) 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek kalsitriolün renal sentezini doğrudan baskılayabilir[35]. FGF23, 25-hidroksivitamin D'yi kalsitriola dönüştüren 1-alfa-hidroksilazın aktivitesini baskılayarak ve kalsitriolu (1,25-dihidroksivitamin D3) proksimal tübülde inaktif metabolitlere dönüştüren 24-hidroksilaz enzimini uyarak kalsitriol sentezini azaltır[32, 45, 46].

Kalsitriol; fosfor, kalsiyum, PTH, FGF23 ve klotho dahil olmak üzere çeşitli CKD-MBD bileşenleri arasında önemli bir bağlantıdır. Düşük kalsitriol konsantrasyonları dolaylı ve doğrudan mekanizmalarla PTH sekresyonunu artırır.

• Artan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) konsantrasyonu

FGF23, serum fosfat konsantrasyonlarının kontrolünde anahtar rol oynayan dolaşımdaki bir peptiddir[30, 47]. FGF23; kalsitriol, artmış fosfat yükü, PTH ve kalsiyuma yanıt olarak kemik osteositleri ve osteoblastlar tarafından salgılanır[48]. KBH hastaları arasında artan FGF23 konsantrasyonları aynı zamanda azalmış klirens nedeniyle de olabilir[49]. FGF23 proksimal tübülüslerde fosfat geri emilimini azaltır ve 1-alfa hidroksilaz ekspresyonunu azaltarak 1.25(OH)₂ vit D3'ü azaltır [50]. Net etki, 1.25(OH)₂ vit D3 düzeyi düşer, barsaktan Ca ve P emilimi azalır[51]. Serum P düzeyi ilerleyici kronik böbrek hastalığında azalan nefron sayısından dolayı FGF23'ün fosfatürik etkisi körelene kadar normal sınırlarda kalır[52]. FGF23 PTH sekresyonu üzerine de inhibitör etkiye sahiptir. Ancak bu etkinin son dönem böbrek hastalığında aşırı yüksek PTH düzeylerine potansiyel rolü net değildir [53].

FGF23 ayrıca paratiroid bezinin PTH sekresyonunu baskılar[54]. Bununla birlikte, KBH hastaları arasında, yüksek FGF23 konsantrasyonlarına rağmen yüksek PTH konsantrasyonlarının varlığı, paratiroid bezinin yüksek FGF23 konsantrasyonlarına nispeten dirençli hale geldiğini düşündürmektedir. Bu hiperplastik paratiroid bezinde FGFR1 ve klotho proteininin belirgin şekilde azalması ile ilişkili olabilir[55].

- **Paratiroid bezlerinde D vitamini reseptörlerinin (VDR'ler), kalsiyum algılayan reseptörlerin (CaSR'ler), fibroblast büyüme faktörü reseptörlerinin ve klotho'nun azaltılmış ekspresyonu**

Kalsitriol normalde PTH transkripsiyonunu baskılamak için paratiroid bezindeki VDR'ye etki eder, ancak PTH sekresyonunu etkilemez[56]. Kalsitriol konsantrasyonlarındaki bir azalma paratiroid hücrelerindeki VDR sayısını da azaltır[57].

CaSR tarafından algılanan KBH'deki serum kalsiyum konsantrasyonundaki düşüş, PTH'nin salınımı için güçlü bir uyarıcıdır. Bu en iyi CaSR yoluyla etki eden hücre dışı kalsiyumun PTH transkripsiyonu, sekresyonu ve paratiroid bezi hiperplazisinin ana düzenleyicisi olduğu fare ve insan genetik çalışmalarında gösterilmiştir[58, 59].

Tek geçişli bir zar proteini olan klotho esas olarak proksimal ve distal renal tübüllerin hücre yüzeyi zarında eksprese edilir ve FGF23 reseptör aktivasyonu için gereklidir[60]. FGF23, koreseptör klotho ile bir geri bildirim ilişkisine sahiptir. Bu nedenle, klotho eksikliği FGF23 seviyelerini artırabilirken, yüksek FGF23 seviyeleri düşük 1,25-dihidroksivitamin D3 yoluyla klotho eksikliğini şiddetlendirebilir[61]. Ayrıca KBH artmış FGF23'e rağmen gözlenen hiperfosfateminin böbrek dokusundaki azalan klotho ekspresyonu ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. KBH'nın erken dönemlerinde bile klotho ekspresyonu azalmıştır. Bu durum erken dönemdeki FGF23 artışıyla ilişkilidir. Ayrıca klotho ekspresyonu paratiroid bezde de azalır ve artmış FGF23'e rağmen olan PTH yüksekliğine neden olur[28].

2.2.2.2. KBH ve Kemik Döngüsü, Mineralizasyonu ve Volümündeki (TMV) Değişiklikler

Uzun yıllar boyunca KBH seyrinde gelişen kemik mineral bozuklukları renal osteodistrofi olarak adlandırılmıştır. Aslında renal osteodistrofi kemik patolojisindeki değişiklikleri kapsayan genel bir tanımlamadır. Genel prensip olarak altın standart tanı yöntemi kemik biyopsisi olsa da invazif ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle günümüzde kemik döngüsü, mineralizasyonu ve volümü değerlendirilerek sınıflandırma yapılır.

KDIGO'ya göre kemik patolojisindeki değişiklikler 4 sınıfta incelenir.

- Osteitis fibroza (sekonder hiperparatiroidizmin yol açtığı yüksek döngülü renal osteodistrofi)
- Osteomalazi (düşük osteoklast ve osteoblast aktivitesine eşlik eden mineralizasyon defekti)
- Adinamik kemik hastalığı (düşük döngülü)
- Mikst osteodistrofi (yüksek veya düşük kemik döngüsüne eşlik eden mineralizasyon defekti)

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında farklı tipte kemik hastalığı prevalansının oldukça farklı olduğu görülmektedir [62]. Örneğin Sidy Secket ve ark. Senegal'de yapılan bir çalışmada, sekonder hiperparatiroidizme bağlı osteitis fibroza sistika, SDBY'li 55 hastada en sık görülen renal osteodistrofidir ve bunu 21 hastada meydana gelen adinamik kemik hastalığı ve 1 hastada meydana gelen osteomalazi takip etmektedir[63].

Bununla birlikte, gelişmiş ülkelerde, diyaliz hastaları arasında sekonder hiperparatiroidizm prevalansı son dönemde belirgin bir şekilde azalmıştır ve şu anda en yaygın bozukluk alüminyum kaynaklı olmayan adinamik kemik hastalığıdır, sekonder hiperparatiroidizm, osteomalazi ve mix tip daha az gözlenir[64].

2.2.2.2.1.Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı

Osteitis Fibroza Sistika: Renal osteodistrofi terimi, kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu çeşitli kemik bozukluklarını temsil eder. En yaygın anormallik, yaygın kemik iliği fibrozu ve artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu ile osteitis fibroza sistikadır[65]. Fonksiyonel olarak sürekli yüksek PTH nedeniyle yüksek kemik döngüsü ile karakterizedir. Osteoblastların ve osteoklastların sayısında ve aktivitesinde belirgin bir artış ve osteoidde bir artış vardır.

2.2.2.2.2.Düşük Döngülü Kemik Hastalığı

Osteomalazi: Osteomalazi, anormal mineralizasyon ile birlikte düşük kemik döngüsü ile karakterizedir[66]. Osteomalazide, normal deneklerde ve saf osteitis fibroza olanlarda mineralizasyon gecikme süresi 100 günden fazla sürer. Günümüzde nadir olan osteomalazi, alüminyum içeren antasitlerin fosfat bağlayıcı olarak kullanıldığı dönemlerde, kemikte alüminyum birikmesine bağlı olarak gelişmekteydi. Alüminyum bazlı fosfat bağlayıcıların terk edilmesi ve diyalizatin hazırlanmasında kullanılan suyun arıtılması için daha verimli tekniklerin getirilmesi ile osteomalazi insidansı azalmıştır[67, 68].

Adinamik Kemik Hastalığı: Adinamik kemik hastalığı, düşük kemik döngüsü ile karakterizedir. Alüminyum birikimi bu bozukluğa neden olsa da, mevcut vakaların çoğu paratiroid bezlerinin aşırı baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Bu periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında majör kemik problemidir. Adinamik kemik hastalığının altında yatan temel faktör, nispeten yüksek dozlarda D vitamini analogları, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcılar ve/veya kalsimimetik ajanların neden olduğu paratiroid hormon salımının aşırı baskılanması veya kemik üzerindeki PTH etkilerine karşı dirençtir[69, 70].

Kalsimimetikler (örn., Sinakalset), paratiroid bezlerinde kalsiyum duyarlı reseptörü (CaSR) aktive ederek PTH salgısını dolaylı olarak bastırır ve kemik döngüsünün azalmasına neden olur. Bu nedenle, bu ajanlar tarafından aşırı PTH inhibisyonunun, adinamik kemik hastalığına yol açabileceği düşünülebilir.

Adinamik kemik hastalığı olan hastalarda PTH seviyeleri düşük olmasına rağmen, sağlıklı popülasyondaki değerlerin üst sınırından daha yüksek olma eğilimindedir. Bu, PTH'nin kemik uyarıcı etkilerine karşı direncin daha büyük bir rol oynayabildiğini gösterir, çünkü normal PTH konsantrasyonlarının kemik döngüsünü korumak için yetersiz olduğu gösterilmiştir[71, 72]. Çoğu durumda PTH'nin aşırı baskılanması söz konusu olsa da, aralıklı kalsitriol ile tedavi edilen bazı hastalarda kalıcı hiperparatiroidizme rağmen adinamik kemik hastalığı gelişir[70].

Mikst Osteodistrofi (MO): Hem yüksek kemik döngüsünün kemik biyopsi bulgularını hem de mineralizasyonda orantısız bir azalmayı ve sonuçta osteoid artışını tanımlamak

için kullanılan bir terimdir. Osteitis fibroza sistikada olduğu gibi, yüksek kemik döngüsüne hem osteoblast hem de osteoklast aktivitesindeki artışlar aracılık eder. Osteitis fibroza sistikanin aksine, mineralizasyondaki belirgin azalma, eşlik eden bir mineralizasyon kusuru olduğunu gösterir. MO'da kesin bir etiyoloji ve klinik korelasyon bilinmemektedir.

2.2.3.Mineral ve Kemik Bozukluklarında Klinik Bulgular

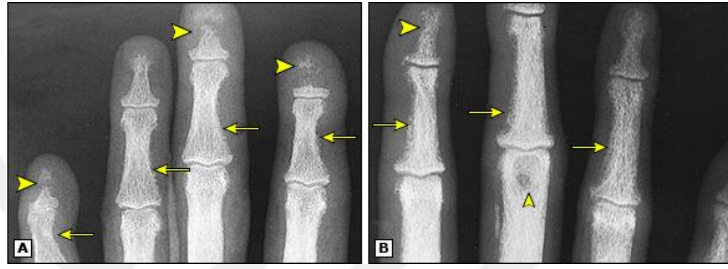
Hiperparatiroidizm-Osteitis Fibroza Sistika-Yüksek Döngülü Kemik Hastalığının Klinik Bulguları

Hiperparatiroidizmin klinik belirtileri genellikle spesifik değildir. Kemik ve kas ağrıları, proksimal kaslarda miyopati gibi semptomlar görülebilir. Biyokimyasal anormallikler ve görüntülemelerde saptanan anormallikler klinik belirtilerden genellikle daha önce görülür. Çoğunlukla hastalar hemodiyaliz dönemine kadar asemptomatik seyredebilir.

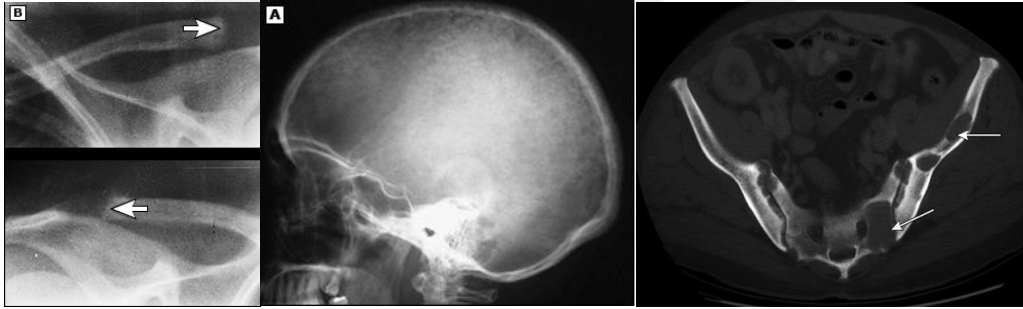
Hiperparatiroidi kaşıntı ile de kendini gösterebilir. Kaşıntı, diyalize giren hastaların %58 ila %90'ında görülen, SDBY'nin en sık görülen kutanöz semptomudur[73]. Sırt, kollar, bacaklar, göğüs ve yüz kaşıntıdan en sık etkilenen bölgelerdir. Üremik kaşıntının ortaya çıkışında paratiroid hormon ve iki değerli iyonlar (kalsiyum, fosfor ve magnezyum) suçlanmıştır. Çünkü kaşıntı sıklıkla sekonder hiperparatiroidizm ve yüksek kalsiyum-fosfor çarpımı ile birlikte görülür. Bununla birlikte, paratiroid hormon, kalsiyum, fosfor ve magnezyumun serum ve derideki düzeyleri ile üremik kaşıntının ciddiyeti arasında her zaman korelasyon bulunmaması nedeniyle diğer başka faktörlerin de üremik kaşıntıda rol oynadığı ileri sürülmüştür[74].

Hiperparatiroidi, kalsifilaksi veya kalsifik üremik arteriolopati (KÜA)' ye de nadiren neden olabilir. KÜA tipik olarak deri, deri altı yağ dokusu ve daha az sıklıkta da kas dokusunun iskemik nekrozudur. Bu iskemik değişiklikler erken dönemde livedo retikularise veya gövdede, kalçalarda ve proksimal ekstremitelerde ağrılı, plak benzeri ve morumsu subkutan nodüllere neden olur (proksimal KÜA). Erken dönemdeki purpurik plaklar ve nodüller, üzerinde enfekte bir kabuk bulunan iskemik veya nekrotik ülserlere dönüşebilir. KÜA elleri, parmakları ve alt ekstremiteleri de etkileyerek ateroskleroza bağlı periferik vasküler hastalığı taklit edebilir (distal KÜA)[74].

Osteitis Fibroza Sistika: OFS klinik olarak kemik ağrısı ile ve radyografik olarak orta falanksların radyal yönü üzerinde subperiosteal kemik rezorpsiyonu (resim 1), distal klavikuların sivrilmesi (resim 2), kafatasının tuz ve karabiber görünümü (resim 3), kemik kistleri ve kemiklerin kahverengi tümörleri (resim 4) ile karakterize edilir. Kahverengi tümörler aşırı osteoklast aktivitesinden kaynaklanır ve fibroz doku ve zayıf mineralize dokuma kemik ile karıştırılmış osteoklast koleksiyonlarından oluşur. Kahverengi renklenme hemosiderin birikimine bağlıdır[75].



Resim 1. Subperiosteal kemik rezorpsiyonu (kaynak 73 ten alınmıştır.)



Resim 2. Klavikuların sivrilmesi **Resim 3.** Kafatasının tuz ve karabiber görünümü **-Resim 4.** Kemik kistleri ve kemiklerin kahverengi tümörleri sırasıyla kaynak 73'ten alınmıştır.

Düşük Döngülü Osteodistrofinin Klinik Bulguları

Osteomalazi: Osteomalazi asemptomatik olabilir ve radyolojik olarak osteopeni olarak görülebilir. Yaygın kemik ve eklem ağrısı, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu da dahil olmak üzere altta yatan nedenden bağımsız olarak karakteristik semptomlar üretebilir[76].

Bu belirtiler başlangıçta sinsi olabilir. Kemik ağrısı genellikle kırıkların meydana geldiği alt omurga, pelvis ve alt ekstremitelerde belirgindir. Ağrılar özellikle aktivite ve ağır kaldırma ile tetiklenir. Travma olmaksızın veya çok küçük bir travmanın etkisiyle kaburga, vertebra ve uzun kemiklerde fraktürler oluşabilir. Toraks veya pelvisin anormal omurga eğriliği veya deformitesi sadece uzun süreli şiddetli osteomalazide

görülür. Kas zayıflığı karakteristik olarak proksimaldedir ve kas kaybı, hipotoni ve hareket kısıtlılığı ile ilişkili olabilir[77].

Osteomalazik hastalardaki ciddi kemik ağrısı ve miyopati, osteitis fibroza sistikalı hastalara göre daha sık görülür. Yine 2340 kemik biyopsisi vakasını içeren bir çalışmada, osteomalazik hastalarda kırık oranının diğer renal osteodistrofi formlarına göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir[78].

Diyaliz sıvılarındaki alüminyuma uzun süreli maruziyet ve alüminyum içeren fosfor bağlayıcıların yaygın kullanımı sonucu oluşan alüminyum birikimi de, kemikte defektif mineralizasyon, osteoblast matriks sentezinde artış, osteoblast farklılaşmasında inhibisyon ve osteoklast fonksiyonlarında inhibisyona neden olarak osteomalazi gelişmesine yol açmaktadır[79]. Alüminyum birikimine bağlı kemik hastalığı hiperkalsemi, düşük PTH ve normal ALP düzeyleri ile birlikte seyreder. Alüminyum kemik hastalığında yaygın kemik ağrıları veya fraktürler görülür[74]. Alüminyum ilişkili osteomalazi özellikle diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha sık görülmektedir[80].

Adinamik Kemik Hastalığı: Adinamik kemik hastalığı; evre 5 kronik böbrek hastalarının %40'ından fazlasını etkilemesi, kardiyovasküler kalsifikasyon ve mortalite ile yakın ilişkisi olması nedeniyle çok önemlidir[74].

Bazı hastalarda kemik ağrısı gelişmesine rağmen, adinamik kemik hastalığı olan birçok hasta asemptomatiktir[81]. Bununla birlikte, bu hastalar kırık riski (muhtemelen mikro hasarı onarma yeteneğine bağlı olarak) ve hiperkalsemi riski altındadırlar[69]. Çoğu hasta başvuru anında asemptomatiktir. Ağrı, adinamik kemik hastalığı olan hastalarda baskın semptomdur[82]. Aksiyal iskelet ağrısı özellikle alüminyum kaynaklı adinamik kemik hastalığı olan hastalarda yaygındır. Ağrı, özellikle oluşan mikro fraktürlerin onarımının düşük kemik döngüsünden dolayı azalmasından kaynaklanmaktadır.

Kırıklar, genel popülasyona kıyasla adinamik kemik hastalığı olan hastalarda daha yaygındır. 1000'den fazla diyaliz hastasının alındığı bir çalışmada kalça kırığı insidansı 13.9/1000 hasta yılı ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında, son dönem böbrek yetmezliği olan erkek ve kadınlar için sırasıyla 14 ve 17 kat daha fazlaydı. Her ne kadar bu çalışmada kemik hastalığı biyopsi ile doğrulanmamış olsa da, plazma PTH değerinin

<195 pg/dL olması, adinamik kemik hastalığı ile muhtemel ilişkili bir değer olduğunu ve kırık riskini öngördüğünü ortaya koymuştur[83].

Adinamik kemik hastalığı olan hastalarda hiperkalsemi gelişebilir[84]. Plazma kalsiyumundaki artış, hiperfosfatemide tedavisinde kullanılan kalsiyum karbonata bağlı kemiğin serum kalsiyumunu tamponlama yeteneğinin bozulmuş olmasından dolayıdır.

Adinamik kemik hastalığı olan hastalar, vasküler kalsifikasyona yatkın hale gelebilir. Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada düşük kemik döngüsü ile vasküler kalsifikasyon arasında bir ilişki gözlenmiştir[85].

2.2.4.Mineral ve Kemik Bozukluklarında Tanı ve Ayırıcı Tanı

KBH'de kemik hastalığının tanısı ve sınıflandırılması için altın standart kemik biyopsisidir. Kemik biyopsisi renal osteodistrofide altın standart olmasına karşın invaziv bir yöntem olduğu için klinikte pek kullanılmamaktadır. KBH olanlarda kemik biyopsisi endikasyonları için henüz görüş birliği oluşmamasına karşın, 2009 yılında yayımlanan Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzunda, ileri evre KBH'de kemik biyopsi endikasyonları:

- Açıklanamayan kırıklar
- Sürekli kemik ağrısı
- Açıklanamayan hiperkalsemi
- Alüminyum toksisitesi şüphesi
- Bifosfonat tedavisi öncesi olarak belirtilmiştir[1].

Buna karşılık 2017'de yayımlanan “KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)” kılavuzunda, renal osteodistrofinin tipi tedavi kararlarını etkileyecekse, kemik biyopsisi yapılmasının makul olacağı ifade edilmektedir[3]. 2009 kılavuzundan farklı olarak kemik mineral dansitesi ölçümü düşük olanlarda antirezorptif tedavi öncesi kemik biyopsisi yapılması şart koşulmamıştır. Çünkü, kemik biyopsisinin yapılamaması yüksek kırık riski olanlarda bu tedavilerin

verilmemesini haklı gösteremeyebilir[3]. Dolayısıyla ileri evre KBH’de renal osteodistrofinin ayırıcı tanısında çoğu zaman invaziv olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Bununla beraber bu yöntemlerin hiçbiri altta yatan kemik histolojisini tam olarak yansıtmada yeterli değildir[1].

Bununla birlikte, kemik biyopsisi invaziv ve maliyetli olduğu için, kemik döngüsünün tanısı ve izlenmesi için çeşitli kemik biyobelirteçleri kullanılmıştır. Biyokimyasal ölçümlerde serum kalsiyum, fosfor, iPTH ve alkalen fosfataz (total veya kemik spesifik) kullanılmaktadır.

Kemik döngüsü; kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonu arasındaki oran olarak görülebilir ve bu nedenle hiperparatiroidizm derecesinin bir fonksiyonudur. Paratiroid hormonu kemik döngüsünden ziyade paratiroid bezi aktivitesinin daha iyi bir göstergesi olsa da, PTH seviyesi kemik döngüsünün bir belirteci olarak kullanılmıştır. PTH ölçümleri tüm hastalarda altta yatan kemik hastalığını belirlemede yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip değildir. KDIGO kılavuzları tek bir PTH değerinden çok PTH değerlerinin seyrinin dikkate alınmasını önermektedir.

PTH 84 aminoasit içeren peptid yapısında bir hormondur. İntakt PTH (iPTH) ölçüm yöntemleri (ikinci jenerasyon PTH ölçüm yöntemleri) ile 1-84 PTH ölçümü yapılabilmektedir ve PTH’nın hiperkalsemik ve hiperfosfatürik etkileri için N-terminal kısmının ilk 3 aminoasidini de ölçmektedir. Ancak bu metotla böbrek yetersizliğinde biriken 7-84 fragmanı da ölçülmektedir. Üçüncü jenerasyon metotlarla 1-84 PTH ölçümü yapılırken 7-84 fragmanı ölçülmemektedir. Bu iki jenerasyon metotlarla elde edilen klinik bilgi birbirine benzerdir, buna karşın üçüncü jenerasyon ölçüm metoduyla elde edilen değerler ikinci jenerasyondakilere göre daha düşük bulunmaktadır[86]. Dolayısıyla PTH’nın ölçüm metotları arasında değişkenlik söz konusudur. Yine PTH’nın yüksek oranda biyolojik değişkenliği söz konusudur.

KDIGO evre 5 kronik böbrek hastalığı olan hastalar için intakt paratiroid hormonunun (iPTH) 2 ile 9 kat arasında bir hedef aralığında tutulmasını önermiştir.

Alkalen Fosfataz veya Kemik-Spesifik Alkalen Fosfataz (ALP veya k-ALP): Vücuttaki alkalen fosfatazın çoğunu kemik ve karaciğer kaynaklı ALP oluşturur. Dolayısıyla diyaliz hastalarında gama glutamil transferaz enziminin normal olduğu ve total ALP

düzeyinin yüksek olduğu durumlarda bunun kemik kaynaklı olduğu düşünülebilir ancak bunun tüm hastalarda geçerli olmadığı görülmüştür. Spesifik k-ALP, osteoblastlar tarafından salınır ve kemik mineralizasyonunda önemli bir rol oynar. Bazı çalışmalar, k-ALP'nin KBH hastalarında kemik döngüsünü değerlendirmek için faydalı olabileceğini göstermiştir[87, 88].

Böbrek hastası olmayanlarda kemik yapımının bir belirteci olan serum prokollajen tip 1 N-propeptid (s-PINP) ve kemik rezorpsiyonu belirteci olan serum tip 1 kollajen C-terminal telopeptidinin (sCTX) önemi KBH olanlarda yeterli derecede test edilmemiştir[89]. 2009 ve 2017 KDIGO kılavuzları kollajen sentezinin kemik kaynaklı döngüsünü veya yıkımını gösteren belirteçlerin ileri dönem KBH'da kullanılmasını önermemektedir[1, 3].

Radyolojik görüntüleme biyokimyasal değerlendirmeye önemli bir ek katkı sağlayarak renal osteodistrofinin tanısını ve ciddiyetini belirlemede rol oynar. Hiperparatiroidizmin en erken radyolojik bulgusu subperiosteal rezorpsiyondur. Subkondral rezorpsiyon en çok akromioklaviküler, sternoklaviküler ve sakroiliak eklemlerde görülür. Yine yüksek döngülü kemik hastalığında subperiosteal reaksiyon saptanabilir. Sekonder hiperparatiroidizmde aşırı kemik kaybı ile beraber osteoklastomlar veya Brown tümörleri gelişebilir. En sık pelvis, uzun kemikler ve kaburgalarda tespit edilirler[90].

Renal osteodistrofiye özel bulgu ise vertebral “end-plate”lerde asimetric sklerozdur ve “rugger jersey spine” olarak isimlendirilir. Hiperparatiroidizmin tedavisi ile subperiosteal rezorpsiyon veya Brown tümöründen farklı olarak bu bulgu düzelme göstermez. Osteomalazinin belirleyici bulgusu ise “Looser Zone” olarak adlandırılan psödofraktürlerdir. Adinamik kemik hastalığında radyolojik olarak osteopeni veya normal kemik görüntüsü vardır[90].

Kemik Mineral Dansitesi (KMD) Ölçümü: İleri evre KBH olanlarda renal osteodistrofi tipini belirleyemediği için rutin olarak kullanılması önerilmemiştir[1]. Bununla beraber 2017 KDIGO kılavuzunda farklı olarak CKD- BMD varlığına dair kanıt olan ve/veya osteoporoz için risk faktörü olan hastalarda, elde edilen sonuçlar tedavi kararını etkileyecekse, kırık riskinin değerlendirilmesi için KMD ölçümü yapılması önerilmektedir[3].

İskelet Dışı Kalsifikasyon: İskelet dışı kalsifikasyon, yumuşak dokuda veya vasküler kalsifikasyon şeklinde görülebilir. 2009 ve 2017 KDIGO kılavuzları vasküler kalsifikasyonun yarı kantitatif değerlendirmesinde ucuz bir metot olan düz lateral abdominal grafi çekilmesini önermektedir. Ayrıca kalp kapağı kalsifikasyonunun tanısı için ekokardiyografisi çekilebilir[1].

2.2.5. Diyaliz Hastalarında Mineral ve Kemik Bozukluklarının Tedavisi

CKD-MBD'li hastaların tedavisi, mevcut metabolik anormallik, karakteristik kemik hastalığı ve altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğunun şiddetine bağlı olarak değişir.

Tedavinin temel ilkesi fosfor, kalsiyum ve parathormon düzeylerinde anormallik gelişmesinin engellenmesi ve eğer gelişmişse bu anormalliklerin düzeltilmesidir.

Tüm diyaliz hastaları için hedef değerler[67]:

- Serum fosfat seviyeleri 3,5 ila 5,5 mg/dL (1,13 ila 1,78 mmol/L) arasında tutulmalıdır.
- Düzeltilmiş kalsiyum serum seviyeleri <9,5 mg/dL (<2,37 mmol/L) tutulmalıdır.
- Paratiroid hormon değerleri, PTH testi için üst sınırın iki ile dokuz katı arasında tutulmalıdır [3].

Fosfor kontrolü: Diyaliz hastalarının çoğunda, serum fosfat konsantrasyonunu 3,5 ila 5,5 mg/dL (1,13 ve 1,78 mmol/L) arasında tutulmaya çalışılmaktadır. Serum fosfat>5,5 mg/dL (1,78 mmol/L) tedavi endikasyonu ortaya çıkmaktadır[67]. Diyaliz hastalarının çoğunda hiperfosfatemi kaçınılmazdır. Çünkü anürik diyaliz hastalarında diyetle alınan fosforun sadece bir kısmı diyaliz ile uzaklaştırılır. Hiperfosfotemi tedavisi için diyetle fosfor kısıtlaması, fosfor bağlayıcılar kullanılması ve diyalizle fosfor uzaklaştırılması gibi tedavi yöntemleri uygulanır[3].

Diyet fosfatı 900 mg/gün ile sınırlandırılabilir. Diyaliz hastaları için, protein kısıtlaması yerine protein takviyesi (fosfor alımına katkıda bulunur) amaçtır. Hayvansal ve bitkisel ürünlerde organik fosfor bulunurken, işlenmiş gıdalara katılan fosfor inorganiktir. İşlenmiş gıdalardaki fosfor emilimi diğer gıdalara göre 2- 3 kat daha fazladır. Hastalar

protein kaynaklarının alımını arttırırken, fosfor yükü fazla olan işlenmiş gıdalardan kaçınmaya teşvik edilmelidir[91].

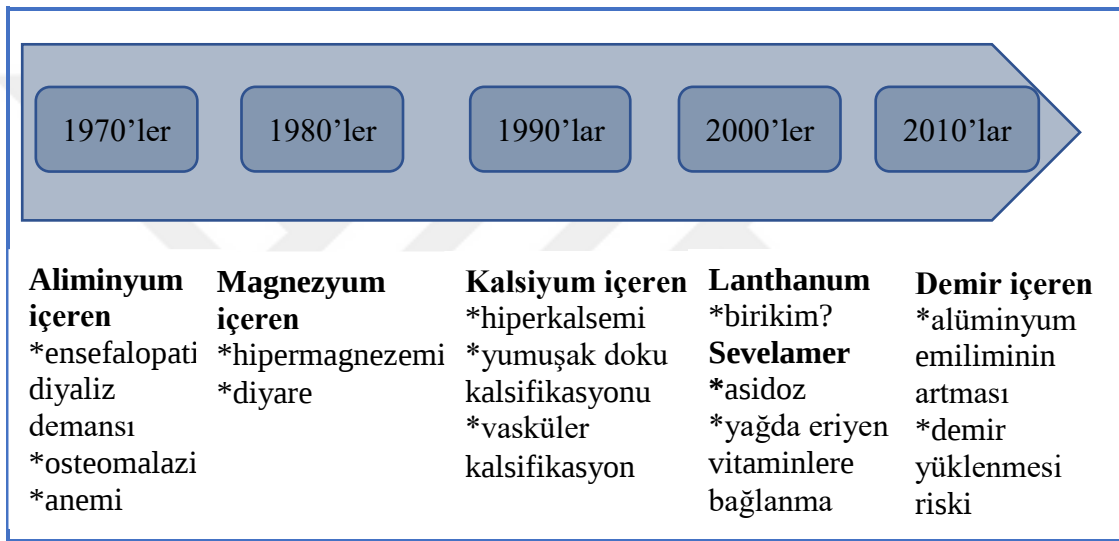
Günümüzde hemodiyaliz hastalarının %90'ı fosfor bağlayıcı ajan kullanmaktadır. Başlıca kalsiyum içeren (kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat) ve içermeyen (magnezyum, lantanum, sevelamer, demir veya bunların kombinasyonunu) çok sayıda fosfor bağlayıcı ajan mevcuttur.

Kalsiyum düzeyinin idamesi: Normal kalsiyum düzeyi 8,4-10,2 mg/dl arasında değişir. 2009 KDIGO kılavuzu, kalsiyum değerlerinin normal aralıkta tutulmasını önermişti. 2017 kılavuzu ise kalsiyumun normal aralıkta tutulması yerine hiperkalsemiden kaçınılmasını önermiştir. Diyaliz hastalarında diyalizat kalsiyum konsantrasyonu bir önceki kılavuzda olduğu gibi 1,25-1,50 mmol/l (2,5-3,0 mEq/l) arasında önerilmiştir.

Anormal PTH Düzeylerinin Tedavisi: Diyaliz hastalarında hiperparatiroidizmin tedavisinde amaç kemik hastalığı, fraktür ve doku kalsifikasyonunun gelişmesini engellemektir. Kalsitriol ve diğer vitamin D analogları uzun yıllardır sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) tedavisinde kullanılmaktadır. Birçok çalışma kalsitriol ve vitamin D analogları ile (parikalsitol, dokserkalsiferol ve alfakalsidol) PTH düzeylerinin suprese olduğunu göstermiştir. Ek olarak, bu ajanların kullanımı ile hiperkalsemi riski de anlamlı olarak artmaktadır[92]. 2017 kılavuzu bu nedenlerle rutin olarak kalsitriol ve vitamin D analoglarının kullanılmamasını önermiştir. Bu ajanların kullanılması ciddi ve progresif hiperparatiroidizmlili hastalara saklanmalıdır ve tek bir yüksek PTH değerine dayanmamalıdır. Hem 2009 hem de 2017 kılavuzu diyaliz hastalarında PTH düzeylerinin normalin iki ile dokuz katı arasında tutulmasını önermektedir. Kalsimimetikler de hiperparatiroidi tedavisinde kullanılırlar, paratiroid bezindeki kalsiyum duyarlı reseptörlere bağlanarak, bu reseptörlerin iyonize kalsiyuma duyarlılığını artırır. Sonuçta, PTH suprese olur, serum kalsiyumu belirgin azalır ve serum fosforu hafifçe düşer. Sinekalset şu an için tek kalsimimetiktir. Agresif tedavi yaklaşımına rağmen ciddi hiperparatiroidizmde paratiroidektomi de bir seçenek olarak kılavuzda önerilmeye devam etmektedir[93].

2.2.5.1.Mineral ve Kemik Bozukluklarında Fosfor Bağlayıcı İlaçların Kullanımı

Fosfat bağlayıcılar kalsiyum içeren ve kalsiyum içermeyen olarak sınıflandırılır. Kalsiyum içeren bağlayıcılar arasında kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat bulunur. Kalsiyum içermeyen ana bağlayıcılar arasında sevelamer ve lanthanum karbonat bulunur. Diğer ajanlar arasında ferrik sitrat ve sukroferrik oksihidroksit bulunur. Hepsi fosfatın düşürülmesinde eşit derecede etkilidir. Aliminyum içeren ve magnezyum içeren fosfor bağlayıcılar da bulunup günümüzde tercih edilmemektedir.



Şekil 5. Fosfor bağlayıcıların yıllar içindeki gelişimi ve önemli yan etkiler.

Kaynak 105'den esinlenilerek hazırlanmıştır.

Kalsiyum İçeren Fosfor Bağlayıcılar

Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar günümüzde sık kullanılan fosfor bağlayıcılardır. Kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat etkin bir şekilde fosfor ile bağlanır ve fosforun emilimini engeller. En önemli yan etkileri hiperkalsemi, yumuşak doku kalsifikasyonu ve vasküler kalsifikasyondur[94]. Günde en fazla 2 g elemental kalsiyum alımı önerilmekte olup ve bu miktarın sadece 1.5 g'ı fosfor bağlayıcılardan kaynaklanmalıdır. Bu günlük 3.7 g kalsiyum karbonata, 6 g kadar da kalsiyum asetata denk gelir[95]. Etketif fosfor kontrolü için gerekli doz hastanın diyetle uyumuna, diyaliz tedavisinin etkinliği gibi faktörlere göre değişebilir.

Kalsiyum İçermeyen Fosfor Bağlayıcılar

Sevelamer hidroklorür ve sevelamer karbonat iyon değişimi yoluyla fosfatı bağlayan emilemeyen katyonik polimerlerdir. 400-800 mg'lık tabletleri vardır günde 2.4-4.8 g dozunda kullanılabilir[96]. Sevelamerin hidroklorit bileşeni, özellikle prediyaliz hastalarda asidoza yol açabilir. Total ve LDL-kolesterol seviyesinde de azalma sağlar. Vasküler kalsifikasyonu azalttığına yönelik bulgular vardır[97].

Lanthanum karbonat, diyaliz hastalarında ve nondiyaliz KBH hastalarında fosfor düzeylerini düşürmede etkili olan bir toprak elementidir. Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılarla karşılaştırıldığında, lanthanumun PTH seviyelerinin aşırı baskılanması ile daha az ilişkili olduğu görülmektedir[98, 99]. 250, 500, 750 ve 1000 mg'lık çiğneme tabletleri vardır. Her öğün bir tablet alınarak kullanılır. Total doz günde 3750 mg'a kadar çıkılabilir[100].

Sukroferrik oksihidroksit, eGFR<15 mL/dak /1.73 m² olan hastalar için çiğnenebilir bir fosfat bağlayıcıdır. Sukroferrik oksihidroksit, etkinlik ve güvenlik açısından sevelamer ile karşılaştırıldığında daha küçük ilaç boyutları ile daha etkin olduğu gösterilmiştir[101]. Yan etkiler öncelikle gastrointestinal (ishal, bulantı, anormal ürün tadı, kabızlık ve kusma) etkilerdir[102]. 750, 1500, 2250 ve 3000 mg/gün dozlarda kullanımında serum fosfor düzeylerinde sırası ile 1.8, 2.7, 3.2 ve 3.8 mg/dL azalma saptanmıştır[103].

Ferrik sitrat, serum fosfat konsantrasyonunun azaltılmasında etkilidir ve serum demirini artırabilir[104].

Demir birikim riski açısından dikkatli olunmalıdır, transferrin saturasyonu ve ferritin takibi yapılmalıdır. Sitratin alüminyumun emilimini arttırdığı, bunun da alüminyum toksisitesi riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Nikotinik asit (niasin, B3 vitamini) metaboliti olan nikotinamid, klasik anlamda bir fosfor bağlayıcı olmasa da gastrointestinal sistem fosfat emilimini azaltarak fosfat seviyelerini düşürebilir.

Tenapanor; irritabl bağırsak sendromunu tedavi etmek için geliştirilmiştir, gastrointestinal sodyum/hidrojen değiştirici isoform 3 (NHE23) inhibe ederek barsaktan sodyum ve fosfor absorpsiyonunu azaltır[105].

KDIGO kronik böbrek hastalığı kemik mineral bozukluğu rehberinin 2017 güncellemesinde fosfor bağlayıcılarla ilgili olarak aşağıdaki bilgiler bulunmaktadır.

- Evre 3a-5D kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yüksek fosfor seviyelerinin normal sınırlara çekilmesi önerilir (kanıt düzeyi 2C)
- Evre 3a-5D kronik böbrek hastalığı olan hastalarda fosfat düşürücü tedavi kararı ilerleyici veya kalıcı olarak artmış serum fosfor düzeyine göre karar verilir (kanıt düzeyi yok)
- Fosfor bağlayıcı tedavi alan Evre 3a-5D kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların dozunun kısıtlanması önerilir. Evre 3a-5D kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda fosfat düşürücü tedavi seçimi serum kalsiyum düzeyine göre seçmek mantıklıdır (kanıt düzeyi yok)
- Evre 3a-5D kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, hiperfosfatemi tedavisinde diyetle fosfor alımının kısıtlanması tek başına veya diğer tedavi seçenekleri ile beraber önerilir (kanıt düzeyi 2D). Diyet önerisi yaparken fosfat kaynağını (hayvansal, bitkisel, besin eki vb.) düşünmek gerekir (kanıt düzeyi yok).

2.2.5.2. Mineral ve Kemik Bozukluklarında Vitamin D Metabolitleri ve Vitamin D Analoglarının Kullanımı

Yüksek PTH seviyeleri olan diyaliz hastalarında, PTH seviyelerini düşürmek amacıyla fosfor bağlayıcılar, kalsitriol veya vitamin D analogları, kalsimimetiklerin kullanımı önerilmektedir. Kalsitriol ve vitamin D analoglarının dozları sınırlı tutulmalıdır. Çünkü, bu tür ajanlar hiperfosfatemi ve hiperkalsemiyi indükleyebilmektedirler. Serum kalsiyum seviyesi 10,2 mg/dL , fosfor seviyesi >5,5 mg/dL olduğunda kaçınılmalıdır[67].

Hiperkalsemi veya hiperfosfatemi tedavi edildikten sonra, kalsitriol veya sentetik D vitamini analogu önceki dozun yarısında yeniden verilebilir; sinakalset tedavisi

başlatılabilir veya dozu arttırılabilir. Kalsitriol ve sentetik D vitamini analogları, serum kalsiyum ve fosforunu arttırır, bu da metastatik kalsifikasyona ve vasküler kalsifikasyona neden olabilir.

Altı aktif (yani, 1-alfa-hidroksillenmiş) D vitamini türevi mevcuttur. Bunlar kalsitriol ve beş sentetik D vitamini analogu olan parikalsitol, dokserkalsiferol, alfa-kalsidol, falekalsitriol ve 22-oksakalsitriolü içerir. Tüm analoglar, yüksek dozlarda uygulandıklarında serum kalsiyum ve fosforunu arttırma potansiyeline sahiptirler[106]. Örnek olarak, hemodiyaliz hastaları üzerine yapılan gözlemsel bir çalışmada, üç D vitamini türevinin de (kalsitriol, parikalsitol ve dokserkalsiferol) benzer oranlarda kalsiyum, fosfat ve PTH kontrolü sağladığı, benzer hastaneye yatış ve sağkalım oranları olduğu görülmüştür[107].

Herhangi bir vitamin D türevinin kullanımdaki üstünlüğünü gösterecek net veriler mevcut değildir. Bu nedenle, daha ileri prospektif, randomize çalışmalarla birbirlerine üstünlükleri ortaya konulmadıkça, günümüzde mevcut olan altı analogdan herhangi biri kabul edilebilir tedavi ajanı olarak düşünülebilir.

Kalsitriol ve sentetik vitamin D analoglarının optimal dozları belirlenmemiştir. Doz eşzamanlı kalsimimetik kullanımı, eşlik eden kalsiyum-bazlı fosfat bağlayıcılarının dozu ve vitamin D analogunun etkinliği/seçiciliğine göre belirlenir. Plazma iPTH seviyelerinin 150 ile 300 pg/mL arasında olmasını sağlamak için, fosfat bağlayıcılarla birlikte kalsitriol veya sentetik vitamin D analogları artan dozlarda uygulanır.

2.2.5.3. Mineral ve Kemik Bozuklukları Tedavisinde Kalsimimetiklerin Rolü

Kalsimimetikler paratiroid kalsiyum duyarlı reseptörün (CaSR) kalsiyuma duyarlılığını arttırır[108]. CaSR paratiroid bezi hiperplazisini ve PTH salgılanmasını düzenler. Kalsimimetikler plazma PTH konsantrasyonunu azaltır ve kalsiyum ve fosfat seviyelerini azaltır[109].

Mevcut tedavi rejimlerine sinakalset eklenmesi (genellikle kalsitriol veya aktif bir D vitamini analogu artı fosfor bağlayıcı) hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye neden olmadan PTH'yı hedef değerlere düşürme şansını artırır[110]. Sinakalset ayrıca paratiroidektomi gereksinimini azaltır[111].

Bununla birlikte, ileri sekonder hiperparatiroidizm (başlangıçtaki PTH düzeyleri 800 pg/mL'nin üzerinde) olan hastalarda sinakalset ile monoterapi PTH'yı kontrol etmek için yetersiz olabilir[112]. Bu hastalar kombinasyon terapisi ile daha iyi tedavi edilebilir.

K/DOQI ve KDIGO kılavuzları göz önüne alındığında sinekalsetin diyalize giren, PTH düzeyleri >300 pg/ml ve serum kalsiyum düzeyi 8,4 mg/dl üzerinde olan hastalar için endike olduğu görülmektedir. Hiperfosfatemi bu hastalar için herhangi bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır[1]. Sinekalset için önerilen doz 30 mg/gün (veya gün aşırı) ile başlanıp, dört haftada bir yapılan takiplerinde PTH 150-300 pg/ml düzeyinde tutulacak şekilde dozun titre edilmesidir (180 mg/gün'e kadar çıkılabilir)[93, 113].

Etelkalsetid yeni geliştirilen ikinci jenerasyon kalsimimetik ajandır. İki paralel randomize çalışmada, etelkalsetid hiperparatiroidizmi olan toplam 1023 hemodiyaliz hastasında plasebo ile karşılaştırılmıştır [70]. Etelkalsetid, 27 haftaya kadar PTH'nin azaltılmasında plasebodan daha etkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, etelkalsetid ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında daha fazla yan etki (hipokalsemi, kas spazmları, bulantı ve kusma) görülmüştür[114].

2.2.5.4.Mineral ve Kemik Bozukluklarının Tedavisinde Paratiroidektominin Rolü

Kronik böbrek hastalığına bağlı sekonder hiperparatiroidisi bulunan ve medikal tedavi yaklaşımlarının (fosfor bağlayıcılar, vitamin D sterolleri veya kalsimimetikler) başarısız kaldığı veya uygulanamadığı hastalarda paratiroid bezlerinin cerrahi olarak çıkarılması düşünülmelidir.

Tablo 6. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomi endikasyonları

• SHPT’de 6 aydan uzun süre medikal tedavi ile yüksek (PTH> 500-800 pg/mL) değeri ile birlikte;
– Hiperkalsemi (>10-10.2 mg/dl)
ve/veya
– Hiperfosfatemi (>6-6.5 mg/dl)
• USG ile paratiroid bezi volümü> 500 mm ³ veya en geniş çapı> 1 cm
• • Uzun yaşam beklentisi olan ciddi semptomatik SHPT’li hastalar
– İlerlemiş osteopeni/osteoporoz
– İnatçı kemik ağrısı
– Patolojik kemik kırığı
– Ektopik yumuşak doku kalsifikasyonları
– Ciddi vasküler kalsifikasyonlar
– Mental durum değişiklikleri
– Kaşıntı
– Kalşifleksi
– Eritropoetine dirençli anemi
– Diastolik kardiyomiyopati

SHPT: Sekonder hiperparatiroidi. Kaynak 126’dan düzenlenmiştir.

Paratiroidektominin en sık komplikasyonu uzun süren hipokalsemidir. Ciddi hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomiye takiben ortaya çıkan hızlı, derin ve uzamış (>postop 4 gün) hipokalsemi tablosuna aç kemik sendromu denir. Aç kemik sendromunu önlemek için cerrahiden önce proflaktik kalsiyum ve kalsitriol tedavisi başlanabilir[115].

Sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomi, PTH değerinde dramatik düşme, serum P ve Ca düzeyleri kontrolünde iyileşme, SHPT ile ilişkili semptomlarda azalma, yüksek döngülü kemik hastalığında histolojik iyileşme ve artan kemik mineral dansitesi ile sonuçlanır. Ayrıca, gözlemsel çalışmalarda kemik fraktür riskini düşürmek için paratiroidektomi önerilmektedir [116].

3.GEREÇLER ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş, 25.09.2019 tarih ve 2019/673 numaralı karar ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı Kliniği, Polikliniği ve Diyaliz Ünitesinde KBH tanısı ile hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi uygulanan, 18 yaş üstü, en az 6 ay diyalize giren hastaları kapsamaktadır. Hastaların son 6 aylık rutin diyaliz takip verileri (Kalsiyum, Posfor, Parathormon, Albumin, Hemogloblin, BUN, Kreatinin, Diyalizat Kalsiyumu) kullanıldı. Diyaliz yeterliliği açısından Kt/V değerleri kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, diyalize girme nedeni, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet varlığı kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların diyalize girdikleri süre boyunca vücudun herhangi bir yerinde meydana gelen kemik kırığı ve paratiroidektomi öyküleri dosyalarından tarandı. Hastalarda ayrıca oral ya da parenteral D vitamini, kalsimimetik, fosfor bağlayıcı (kalsiyum içeren ve kalsiyum içermeyen) kullanımı kayıtları alındı.

Düzeltilmiş kalsiyum hesabı ölçülen kalsiyum+((4-albümin)x0.8) formülüne göre yapıldı.

3.1.İSTATİSTİK İNCELEMELERİ

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 23.0 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca (en düşük-en yüksek) olarak gösterildi. Sayısal olmayan (kategorize edilebilen) veriler yüzde (%) olarak verildi.

İki hasta grubu arasındaki istatistiksel değerlendirmeler, normal dağılımın olduğu sayısal verilerde Student t testi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizi ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Ki- kare testi ise sayısal olmayan verilerin değerlendirilmesi için kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 167 hasta dahil edildi. Bu hastalar 18 yaşından büyük en az 6 aydır diyalize giren hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarından oluşmaktadır. Bu hastaların 86'sı (%51.5) hemodiyaliz, 81'i (%48.5) periton diyalizi hastalarından oluşmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların 82'sini (%49.1) kadın 85'ini (%50.9) erkekler oluşturmaktadır. Hemodiyaliz hastalarının 42'si (%48.8) kadın, 44'ü (51.2) erkek; periton diyaliz hastalarının 40'ı (49.4) kadın, 41'i (50.6) erkektir. Tüm hastaların yaş ortalaması 59 (21-86), hemodiyaliz hastalarının 59.5 (23-86), periton diyaliz hastalarının 56 (21-82) idi. Tüm hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 25.8 (17.1-47.0) hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarının vki ortalaması sırası ile

25.3 (17.1-47.0), 26.7 (17.2-38.7) idi. Hastaların diyaliz süresi ortalaması 63 (6-278) ay olup; hemodiyaliz hastalarının 76 (6-276) ay, periton diyalizi hastalarının 56 (21-82) ay olarak tespit edildi.

Kronik hastalık durumlarına bakıldığında diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı şeklinde değerlendirildi. Tüm hastaların 63'ü (%37.7) DM, 117'si (%70) HT, 33'ü (%19.7) KAH kronik hastalıklarına sahipti. Hemodiyaliz hastalarının 38'i (%44.2) DM, 62'si (%72.1) HT, 19'u (%22.1) KAH idi. Periton diyaliz hastalarının 25' (%30.9) DM, 55'i (%67.9) HT, 14'ü (%17.3) KAH olarak saptandı.

Kemik mineral bozukluğunu önlemek amaçlı ilaç kullanımları değerlendirildiğinde aktif D vitamini 92 (%55.1) hastada uygulanmış olup 75 (%44.3) hastada verilmemiştir. HD hastalarının 48'i (%55.8), PD hastalarının 44'ü (%54.3) aktif D vitamini almaktadır. Fosfor bağlayıcı ilaç kullanımına bakıldığında 152(%91) diyaliz hastası kullanmakta

15'i (%9) kullanmamaktadır. Bunlardan HD e girenlerin 81'i (%94.2) kullanmakta, 5'i (%5.8) kullanmamakta, PD e girenlerin ise 71'i (%87.7) kullanmakta, 10 (%12.3) hasta ise kullanmamaktadır. Fosfor bağlayıcı kullanan hastaların 112'si (%67.1) kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı 77'si (%46.1) ise kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanmaktadır. Hastalardan hem kalsiyum içeren hem de kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullananlar da mevcuttur. Kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanan 54 (%62.8) HD, 58 (%71.6) PD hastası bulunmaktadır. Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanan ise 43 (%50) HD, 34 (%50) PD hastası mevcuttur. Kalsimimetik kullanımı toplam 44 (%26.3) hastada olup bunların 23'ü (%26.7) HD hastası, 21'i (%23.9) PD hastasıdır.

Hb dengesini sağlamak için eritropoetin kullanan diyaliz hastası 90 (%53.9) kişidir. Bunlardan 55'i (%64) HD, 35'i (%43.2) PD hastasıdır.

Kırık öyküsü tarandığında toplam 8 (%4.8) hastada kırık öyküsü mevcut olup 7 (%8.1) hastanın HD hastası, 1 (%1.2) hastanın PD hastası olduğu görülmüştür.

Paratiroidektomi öyküsü olanlar toplamda 6 (%3.6) kişi olup 4'ü (%3.08) HD, 2'si (%2.79) PD hastasıdır (Tablo 7).

Tablo 7. Diyaliz Türüne Göre Demografik ve Klinik Bulguların Karşılaştırılması

Değişkenler	Total (n=167)	Hemodiyaliz (n=86)	Periton diyaliz (n=81)	P değeri
Cinsiyet				
Kadın	82(49.1)	42(48.8)	40(49.4)	0.944
Erkek	85(50.9)	44(51.2)	41(50.6)	
Yaş	59.0(21-86)	59.5(23-86)	56.0(21-82)	0.157
Yaş Aralığı				
18-44	39(23.4)	18(20.9)	21(25.9)	
45-64	79(47.3)	39(45.3)	40(49.4)	
>65	49(29.3)	29(33.7)	20(24.7)	
Diyaliz Süresi(ay)	63.0(6-278)	76.0(6-276)	56.0(7-230)	0.015
Vücut Kitle İndeksi(kg/m2)	25.8 (17.1-47.0)	25.3 (17.1-47.0)	26.7 (17.2-38.7)	0.365
Kronik Hastalık				
DM	63(37.7)	38(44.2)	25(30.9)	0.076
HT	117(70.0)	62(72.1)	55(67.9)	0.554
KAH	33(19.7)	19(22.1)	14(17.3)	0.435
Aktif D vitamini alımı				
Evet	92(55.1)	48(55.8)	44(54.3)	0.846
Hayır	75(44.3)	38(44.2)	37(45.7)	
Fosfor Bağlayıcı İlaç Kullanımı				
Evet	152(91.0)	81(94.2)	71(87.7)	0.140
Hayır	15(9.0)	5(5.8)	10(12.3)	
Kalsiyum İçerikli Fosfor Bağlayıcı				
Evet	112(67.1)	54(62.8)	58(71.6)	0.226
Hayır	55(32.9)	32(37.2)	23(28.4)	
Kalsiyum İçermeyen Fosfor Bağlayıcı				
Evet	77(46.1)	43(50.0)	34(47.0)	0.298
Hayır	90(53.9)	43(50.0)	47(58.0)	
Kalsimimetik Kullanımı				
Evet	44(26.3)	23(26.7)	21(60.0)	0.905
Hayır	123(73.7)	63(73.3)	60(74.1)	
Eritropoetin Kullanımı				
Evet	90(53.9)	55(64.0)	35(43.2)	0.007
Hayır	77(46.1)	31(36.0)	46(56.8)	
Kırık Öyküsü				
Evet	8(4.8)	7(8.1)	1(1.2)	0.065 ^b
Hayır	159(95.2)	79(91.9)	80(98.8)	
Paratiroidektomi Öyküsü				
Evet	6(3.6)	4(3.08)	2(2.79)	0.683 ^b
Hayır	161(96.4)	82(82.91)	79(78.08)	
DiyalizatCa				
1	2(1.2)	2(2.3)	0(0)	<0.001 ^b
1.25	144(86.2)	63(73.3)	81(100)	
1.50	10(6)	10(11.6)	0(0)	
1.75	11(6.6)	11(12.8)	0(0)	
KTV Yeterlilik				
Var	152(91)	77(89.5)	75(92.6)	0.490
Yok	15(9)	9(10.5)	6(7.4)	

Tablo 7' deki istatistikler b: Fisher-Exact diğerleri Pearson Ki-kare yöntemi ile yapılmıştır.

Tüm tablolardaki veriler ortalama±standart sapma, ortanca (1.çeyrek-3.çeyrek) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

Diyaliz süresi ortalamaları açısından diyaliz türü kategorileri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmaktadır(p=0.015). Hemodiyaliz kategorisindeki diyaliz süresi ortalama değerleri, periton diyaliz kategorisine göre yüksek bulunmuştur.

Eritropoetin kullanımı ve diyaliz türü arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur(p=0.011). Eritropoetin kullanımı HD hastalarında daha fazladır.

Hastaların diyalizat kalsiyumları karşılaştırıldığında PD'ine giren tüm hastalarda diyalizat Ca 1.25, HD hastalarında ise bu farklılık göstermektedir.

Kt/V yeterlilik durumu baz alınarak karşılaştırma yapılmıştır. (HD için KTV:1.2, PD için KTV:1.7 baz alınmıştır). HD hastalarının 9'unda (%10.5) Kt/V yetersiz, 77'sinde (%89.5) yeterli iken; PD hastalarının 6'sında (%7.4) yetersiz, 75'inde (%92.6) yeterliydi. Kt/V yeterlilik ile diyaliz türü arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

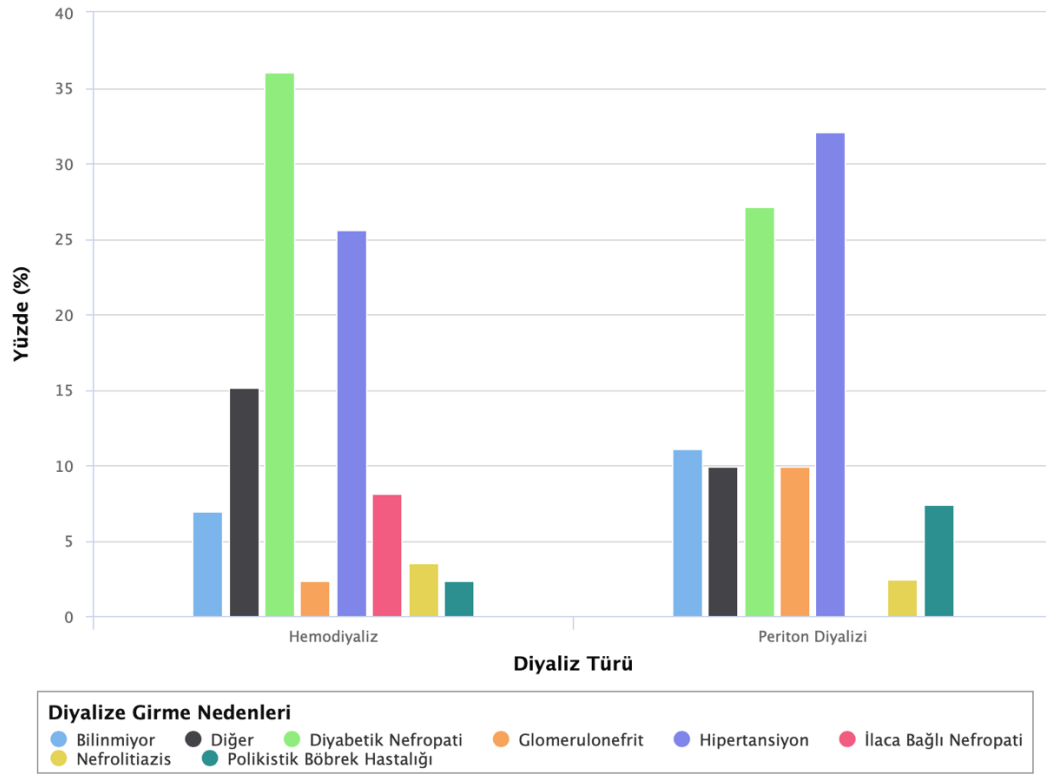
Cinsiyet, yaş, kronik hastalıklar (DM, HT, KAH), aktif D vitamini kullanımı, fosfor bağlayıcı ilaç kullanımı (kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı, kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı), kalsimimetik kullanımı, kırık öyküsü, paratiroidektomi operasyonu öyküsü ile diyaliz türü arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastaların diyalize girme nedenleri HD ve PD şeklinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde HD hastalarının 31'i (%36) diyabetik nefropati, 22'si (%25.6) hipertansif nefropati, 7'si (%8.1) ilaca bağlı nefropati, 3'ü (%3.5) nefrolitiazis, 2'si (%2.3) polikistik böbrek hastalığı, 2'si (%2.3) glomerulonefrit, 13'ü (%15.1) diğer nedenler, 6'sının (%7) nedeni bilinmiyor şeklinde saptandı. PD hastalarının ise 26'sı (%32.1) hipertansif nefropati, 22'si (%27.2) diyabetik nefropati, 8'i (%9.9) glomerulonefrit, 6'sı (%7.4) polikistik böbrek hastalığı, 2'si (%2.5) nefrolitiazis 8'i (%9.9) diğer nedenler 9'unun (%11.1) nedeni bilinmiyor şeklinde diyalize girme nedenleri mevcuttur (Tablo 8).

Tablo 8. Diyaliz türlerine göre diyalize girme nedenleri

	HD (n=86)	PD (n=81)	p değeri
Diyabetik Nefropati	31(36)	22(27.2)	0.016^b
Hipertansif Nefropati	22(25.6)	26(32.1)	
İlaça Bağlı Nefropati	7(8.1)	0(0)	
Glomerulonefrit	2(2.3)	8(9.9)	
Polikistik Böbrek Hastalığı	2(2.3)	6(7.4)	
Nefrolitiazis	3(3.5)	2(2.5)	
Diğer	13(15.1)	8(9.9)	
Bilinmiyor	6(7)	9(11.1)	
Diyabetik Nefropati	31(36)	22(27.2)	0.218
Hipertansif Nefropati	22(25.6)	26(32.1)	0.352

Hastaların diyalize girme nedenleri ile diyaliz türü kategorileri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmaktadır(p=0.016). Diyalize girme nedenlerinden olan hipertansif nefropati ve diyabetik nefropati, diyaliz türleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.218, p=0.352 sırasıyla).



Şekil 6. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının diyalize girme nedenleri

Tablo 9. HD ve PD hastalarının laboratuvar bulgularının tanımlayıcı özellikleri

Değişkenler	Hemodiyaliz	Periton diyaliz	p değeri
Kreatinin(mg/dl)	8.65 ± 2.59	8.63 ± 3.01	0.971
Albümin(g/dl)	3.80 ± 0.35	3.82 ± 0.40	0.689
Hemoglobin(g/dl)	11.01 ± 1.51	11.64 ± 2.01	0.022
Düzeltilmiş Ca(mg/dl)	8.65±0.71	9.25(6.27-10.65)	<0.001
Fosfor(mg/dl)	4.98(2.45-10.10)	4.52(2.69-9.03)	<0.005
CaxP(mg/dl)	43.80±10.58	41.36(26.00-94.16)	0.143
ALP(u/l)	140(46-1335)	134(52-981)	0.968
PTH(pg/ml)	320(12-2845)	387(45-1936)	0.188
Kt/V	1.50(1.0-2.7)	2.01(1.31-3.64)	

HD ve PD hastalarının laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında diyaliz türü ile Kreatinin, albümin, kalsiyum fosfor çarpımı, alkalen fosfataz, parathormon değerleri arasında istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır.

Diyaliz türü ile hemoglobin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmaktadır(p=0.02). Periton diyalizi kategorisindeki Hb ortalama değerleri hemodiyaliz kategorisine göre yüksek bulunmuştur.

Diyaliz türü ile düzeltilmiş kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=<0.001). PD kategorisindeki düzeltilmiş Ca ortalama değerleri HD kategorisine göre yüksek bulunmuştur.

Diyaliz türü ile fosfor düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık mevcuttur (p=<0.005). HD kategorisinin ortalama fosfor değerleri PD kategorisine göre yüksek bulunmuştur.

HD ve PD kategorilerinin Kt/V sayısal değerleri karşılaştırılmamıştır.

Tablo 10. Diyaliz türü ile olası kemik mineral bozukluklarının karşılaştırılması

		Hemodiyaliz (n=86)	Periton diyaliz (n=81)	p değeri
Adinamik Kemik Hastalığı				
PTH<150pg/ml	Evet	21(24.4)	8(9.9)	0.013
	Hayır	65(75.6)	73(91.1)	
PTH>300pg/ml.	Evet	46(53.5)	59(72.8)	0.010
	Hayır	40(46.5)	22(27.2)	
İstenilen Değer Aralığı				
PTH=150-600pg/ml	Evet	42(48.8)	56(69.9)	0.008
	Hayır	44(51.2)	25(30.9)	
SHPT				
PTH>600pg/ml	Evet	23(26.7)	17(21)	0.384
	Hayır	63(73.3)	64(79)	

Çalışmaya alınan hastalar PTH değerlerine göre kategorize edilmiştir. Kaynak 124 baz alınarak cut off değerleri belirlenmiştir. PTH<150 pg/ml olan hastalar olası adinamik kemik hastalığı, PTH>600 pg/ml olan hastalar sekonder hiperparatiroidi, PTH=150-600 pg/ml olan hastalar istenilen değer aralığı olarak kabul edilmiştir. PTH<150 pg/ml olası adinamik kemik hastalığı olan hasta sayısı HD’de 21 (%24.4), PD’nde ise 8 (%9.9) kişidir. PTH>300 pg/ml olarak kabul edilen hastalar içinde HD hastalarının 46’sı (%53.5), PD hastalarının 59’u (%72.8) yer almaktadır. PTH>600 pg/ml SHPT olan hastaların 23’ü (%26.7) HD, 17’si (%21) PD hastasıdır. HD hastalarının 42’si (%48.8), PD hastalarının 56’sı (%69.9) istenilen değer aralığındadır. Adinamik kemik hastalığı ile diyaliz türü arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmış olup hemodiyaliz hastalarında daha sık gözlenmiştir (p=0.013). PTH>300 pg/ml olan hastalar ile diyaliz türü arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmış olup periton diyaliz hastalarında daha sık gözlenmiştir(p=0.010). PTH>600 pg/ml SHPT olarak kabul edilen hastalar ile diyaliz türü arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diyaliz türü ile istenilen değer aralığı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmiş olup periton diyaliz hastalarında istenilen değer aralığı daha fazladır (p=0.008).

Tablo 11. Kalsimimetik kullanımına göre diyaliz türü ile olası kemik mineral bozukluklarının karşılaştırılması

Kalsimimetik Kullanımı			HD	PD	p değeri
EVET	Adinamik Kemik Hastalığı				
	PTH<150pg/ml	Evet	0(0)	0(0)	
		Hayır	23(100)	21(100)	
	PTH>300pg/ml	Evet	23(100)	19(90.5)	0.222 ^b
		Hayır	0	2(9.5)	
	İstenilen Değer Aralığı				
	PTH=150-600pg/ml	Evet	4(17.4)	9(42.9)	0.064
		Hayır	19(82.6)	12(57.1)	
	SHPT				
	PTH>600	Evet	19(82.6)	12(57.1)	0.064
		Hayır	4(17.4)	9(42.9)	
HAYIR	Adinamik Kemik Hastalığı				
	PTH<150pg/ml.	Evet	21(33.3)	8(13.3)	0.09
		Hayır	42(66.7)	52(86.7)	
	PTH>300pg/ml	Evet	23(36.5)	40(66.7)	
		Hayır	40(63.5)	20(33.3)	0.001
	İstenilen Değer Aralığı				
	PTH=150-600pg/ml	Evet	38(60.3)	47(78.3)	0.031
		Hayır	25(39.7)	13(21.7)	
	SHPT				
	PTH>600pg/ml	Evet	4(6.3)	5(8.3)	0.740 ^b
		Hayır	59(93.7)	55(91.7)	

b:Fisher-Exact kıkare

Hastaların kalsimimetik kullanımına göre olası kemik mineral bozuklukları karşılaştırılmıştır (tablo 11). Kalsimimetik kullanan kişilerde adinamik kemik hastalığı olan hasta olmadığı için bu kategoride istatistik yapılamamıştır. Kalsimimetik kullananlarda diyaliz türü ile PTH>300 pg/ml olan grup, SHPT ve istenilen değer aralığı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Kalsimimetik kullanmayan hastalarda diyaliz türü ile adinamik kemik hastalığı, PTH>300 pg/ml olan grup, istenilen değer aralığı, SHPT karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık üçünde saptanmış olup, SHPT olan grupta saptanmamıştır (sırasıyla p=0.09, p=0.001, p=0.031).

Tablo 12. Belirli PTH aralıklarında bulunan diyaliz hastalarının diyaliz türü ile MKB'e yönelik ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

	PTH<150pg/ml (n=29)			PTH =150-600pg/ml (n=98)		
	HD (n=21)	PD (n=8)	P değeri	HD (n=42)	PD (n=56)	p değeri
Parenteral D vitamini Alımı						
Evet	5(23.8)	5(62.5)	0.083	27(64.3)	29(51.8)	0.216
Hayır	16(76.2)	3(37.5)		15(35.7)	27(48.2)	
Fosfor Bağlayıcı İlaç Kullanımı						
Evet			0.462 ^b			0.477
Hayır	20(95.2) 1(4.8)	7(87.5) 1(12.5)		38(90.5) 4(9.5)	48(85.7) 8(14.3)	
Kalsimimetik Kullanımı						
Evet	0(0)	0(0)		4(9.5)	9(16.1)	0.344
Hayır	21(100)	8(100)		38(90.5)	47(83.9)	

b: Fisher-Exact kıkare

Tablo 13. Belirli PTH aralıklarında bulunan diyaliz hastalarının diyaliz türü ile MKB'e yönelik ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

	PTH>300pg/ml (n=105)			PTH>600pg/ml (n=40)		
	HD (n=46)	PD (n=59)	p değeri	HD (n=23)	PD (n=17)	p değeri
Parenteral D vitamini Alımı						
Evet	34(73.9)	31(52.5)	0.025	16(69.6)	10(58.8)	0.481
Hayır	12(26.1)	28(47.5)		7(30.4)	7(41.2)	
Fosfor Bağlayıcı İlaç Kullanımı						
Evet			0.227 ^b			0.239
Hayır	45(97.8) 1(2.2)	54(91.5) 5(8.5)		23(100) 0(0)	16(94.1) 1(5.9)	
Kalsimimetik Kullanımı						
Evet	23(50)	19(32.2)	0.065	19(82.6)	12(70.6)	0.456 ^b
Hayır	23(50)	40(67.8)		4(17.4)	5(29.4)	

PTH<150 pg/ml, PTH 150-600 pg/ml arasında, PTH>300 pg/ml, PTH>600 pg/ml olan diyaliz hastalarında diyaliz türü ile aktif D vitamini alımı, fosfor bağlayıcı ilaç kullanımı ve kalsimimetik kullanımı karşılaştırılmıştır.

PTH<150 pg/ml olan HD ve PD hastalarında aktif D vitamini alımı ve fosfor bağlayıcı ilaç kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. PTH<150 pg/ml altında diyaliz hastalarında kalsimimetik kullanımı olmadığı için istatistik yapılamamıştır.

PTH>300 pg/ml üzerinde olan HD ve PD hastaları arasında aktif D vitamini kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmiştir (P=0.025). PTH>300 pg/ml üzerinde HD hastalarında aktif D vitamini kullanımı daha fazla olduğu görülmüştür. Diyaliz türü ile fosfor bağlayıcı ilaç kullanımı ve kalsimimetik kullanımı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

PTH 150-600 pg/ml, PTH>600 pg/ml değerleri olan diyaliz hastalarında diyaliz türü ile MKB'e yönelik uygulanan ilaç kullanımı arasında farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 14. Aktif D vitamini kullanımına göre diyaliz türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Aktif D Vitamini Kullanımı		HD	PD	p değeri
EVET	Düzeltilmiş Ca	8.66±0.74	9.16(6.27-10.2)	0.015
	Fosfor	4.95±0.95	4.45(3.27-8.6)	0.035
	CaxP	42.85±8.64	40.87(28.38-71.37)	0.291
	ALP	149(46-1335)	128(52-887)	0.403
	PTH	431(53-1653)	412(45-1936)	0.323
HAYIR	Düzeltilmiş Ca	8.73(6.56-9.98)	9.33±0.621	<0.001
	Fosfor	5.27±1.69	4.54(2.69-9.03)	0.05
	CaxP	45.01±12.63	42.66(26.0-94.16)	0.303
	ALP	133(56-602)	158(66-981)	0.301
	PTH	235(12-2845)	379(94-1872)	0.001

Aktif D vitamini kullanan hastalarda diyaliz türü ile düzeltilmiş Ca ve fosfor oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.015, p=0.035 sırasıyla). PD hastalarında düzeltilmiş Ca ortalaması daha fazla iken, fosfor ortalaması HD hastalarında daha yüksektir.

Aktif D vitamini kullanmayan diyaliz hastalarında diyaliz türü ile düzeltilmiş Ca ve PTH ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0.001, p=0.001 sırasıyla). Düzeltilmiş Ca ve PTH ortalaması PD hastalarında daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 15. Kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanımına göre diyaliz türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Kalsiyum İçerikli Fosfor Bağlayıcı Kullanımı		HD	PD	P değeri
EVET	Düzeltilmiş Ca	8.03±0.70	9.35(6.27-10.60)	<0.001
	Fosfor	5.01(2.45-10.10)	4.54(2.69-8.60)	0.021
	CaxP	43.33±10.80	43.00(26-78.83)	0.413
	ALP	129(46-1335)	124.5(55-887)	0.798
	PTH	288.5(12-2845)	385.5(45-1936)	0.032
HAYIR	Düzeltilmiş Ca	8.86±0.69	9.19±0.72	0.092
	Fosfor	5.05±1.18	4.41(2.97-9.03)	0.085
	CaxP	44.61±10.32	40.38(28.58-94.16)	0.188
	ALP	161(64-526)	167(52-981)	0.714
	PTH	422.5(42-1350)	391(81-1872)	0.639

Kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanan hastalarda diyaliz türü ile düzeltilmiş Ca, fosfor, PTH ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.001$, $p=0.021$, $p=0.032$ sırasıyla). Düzeltilmiş Ca ve PTH ortalamaları PD hastalarında daha yüksek iken, fosfor ortalaması HD hastalarında daha yüksek bulunmuştur.

Kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanmayan diyaliz hastalarında diyaliz türü ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 16. Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanımına göre diyaliz türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Kalsiyum İçermeyen Fosfor Bağlayıcı Kullanımı		HD	PD	P değeri
EVET	Düzeltilmiş Ca	8.67±0.75	9.24±0.65	<0.001
	Fosfor	5.46±1.11	4.75(2.97-9.03)	0.034
	CaxP	47.20±9.54	44.59(28.58-94.16)	0.329
	ALP	171(64-1335)	160(62-981)	0.890
	PTH	553(83-2845)	429.5(111-1872)	0.418
HAYIR	Düzeltilmiş Ca	8.63±0.69	8.70(6.56-9.98)	0.002
	Fosfor	4.27(2.45-10.10)	4.17(2.69-7.15)	0.173
	CaxP	37.8(22.44-66.25)	36.25(26-71.37)	0.546
	ALP	110(46-336)	128(52-887)	0.534
	PTH	161(12-1514)	364(45-1936)	<0.001

Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanan diyaliz hastalarında diyaliz türü ile düzeltilmiş Ca ve fosfor ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.001$, $p=0.034$).

Kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanmayan hastalarda düzeltilmiş Ca ve PTH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.002$, $p<0.001$ sırasıyla).

Tablo 17. Kalsimimetik kullanımına göre diyaliz türü ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Kalsimimetik Kullanımı		HD	PD	p değeri
EVET	Düzeltilmiş Ca	8.50±0.78	8.94±0.89	0.092
	Fosfor	5.27±1.34	4.52(3.61-8.60)	0.452
	CaxP	44.58±10.95	45.19±13.19	0.868
	ALP	205(80-1335)	257(108-981)	0.503
	PTH	1038(319-2845)	798.4±485.8	0.100
HAYIR	Düzeltilmiş Ca	8.70±0.69	9.35(6.27-10.6)	<0.001
	Fosfor	4.90(2.45-10.10)	4.51(2.69-9.03)	0.004
	CaxP	43.52±10.51	41.0(26-94.16)	0.112
	ALP	115(46-365)	113.5(52-887)	0.832
	PTH	249(12-1285)	353(45-1936)	0.004

Kalsimimetik kullanan hastalarda diyaliz türü ile laboratuvar değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kalsimimetik kullanmayan diyaliz hastalarında Düzeltilmiş Ca, fosfor ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$, $p=0.004$, $p=0.004$ sırasıyla). Düzeltilmiş Ca ve fosfor düzeyleri PD kategorisinde daha yüksek saptanırken fosfor düzeyi HD kategorisinde daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 18. Eritropoetin kullanımına göre diyaliz türü ile Hb değerlerinin karşılaştırılması

Eritropoetin Kullanımı	HD	PD	p değeri
EVET	10.28±1.06	10.56±1.52	0.307
HAYIR	12.31±1.32	12.47±1.96	0.691

Hem eritropoetin kullanan hem eritropoetin kullanmayan hastalarda diyaliz türü ile Hb ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5.TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği farkındalığı yeteri kadar oluşturulamamış ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği sıklığı artmaya devam etmektedir. Hem KBY sürecinde, hem de diyaliz tedavisi sürecinde, mortalite ve morbidite ile yüksek ilişkili olan mineral ve kemik bozuklukları gelişmektedir. Bu sistemik bozukluğun sonuçlarını iyileştirmek amaçlı laboratuvar hedefleri ve terapötik yaklaşımlar geliştirilmiştir ve geliştirilmeye devam edilmektedir.

Bu çalışmada diyalize giren hastalarda kemik ve mineral bozuklukları, belirli laboratuvar değerleri ile öngörülerek, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarının arasında bu değerlerin ve terapötik yaklaşımların farklı olup olmadığı araştırılmıştır.

Türkiye 2018 yılı Türk Nefroloji Derneği Raporu'na göre RRT alan 81055 hasta (çocuk hastalar dahil) olup bunlardan %74.82 hemodiyaliz, %3.94 periton diyalizi ve %21.24'ü renal transplantasyon tedavisi almıştır. HD hastalarının %57.9'u erkek, %42.1'i kadın olup; 45-64 yaş aralığında daha fazla hasta mevcuttur (%34.8). PD hastalarının %53.5'ü erkek, %46.5'i kadındır ve 45-64 yaş aralığında daha sık olup %40.7 oranındadır[117]. Bizim çalışmamızda da diyalize giren hastaların %49.1'i kadın, %50.9'u erkek olup diyalize giren erkek popülasyonunun fazla olduğunu görmüş bulunmaktayız. Türkiye'de diyalize giren genel popülasyonda olduğu gibi bizim çalışmamızda da 45-64 yaş arası diyalize giren hasta sayısı (n=79, %47.3) daha fazladır.

HD hastalarının diyalize girme nedenleri T.C Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak raporunda %36.7 DM, %30 HT, %5.3 Glomerulonefrit, %15 bilinmeyen, %6 diğer, %7 çeşitli (polikistik böbrek hastalığı, tübülointertisyelnefrit, amiloidoz, renal vasküler hastalık) etiyolojik nedenler şeklinde belirtilmiştir. Bu raporda PD hastalarındaki etiyolojik nedenler ise %27.5 DM, %29.1 HT, %7.4 Glomerulonefrit, %13 bilinmiyor, %10 diğer, %13 çeşitli (polikistik böbrek hastalığı, pyelonefrit, amiloidoz, obstrüktif nefropati) şeklindedir[117]. Çalışmamızda HD ve PD hastalarının etiyolojik nedenlerine bakıldığında HD hastalarında diyalize girme nedeni en sık DM iken, PD de ise HT dur. Bu da Türk Nefroloji Derneği raporunda belirtilen en sık etiyolojik nedenler ile uyum göstermektedir.

Çalışmamızda HD ve PD hastalarının Hb düzeyleri karşılaştırıldığında PD hastalarının Hb ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalar eritropoetin kullanımına göre Hb ortalamaları karşılaştırıldığında ise HD ve PD hastalarının Hb ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diyaliz türleri arasında eritropoetin kullanımı karşılaştırıldığında ise hedef Hb değerine ulaşmak için HD hastalarında eritropoetin kullanan kişi sayısının daha fazla olduğu görüldü. Amerikan Birleşik Devletleri'nde 2004 yılında 121.970 HD, 7.129 PD hastasının alındığı retrospektif bir çalışmada HD ve PD hastalarında hemoglobin seviyeleri ve eritropoetin dozları karşılaştırılmış periton diyaliz hastalarının Hb ortalamasının daha fazla olduğu, derin aneminin hemodiyaliz hastalarında daha fazla görüldüğü tespit edilmiş. Aylık eritropoetin dozları periton diyalizi hastalarında 30.000 ünite ve hemodiyaliz hastalarında 60.000 ünite olarak hesaplanmış ve hemodiyaliz hastalarında eritropoetin dozları önemli ölçüde daha yüksek saptanmış. Eritropoetin alan hastalar arasında, her iki popülasyonda da ortalama hemoglobin düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür[118]. Gözlemsel veriler, periton diyalizi hastalarında aneminin hemodiyaliz hastalarına göre daha az olması ve periton diyaliz hastalarının eritropoetine daha duyarlı olması; periton diyalizi alan hastalarda kan kaybının daha az olması ve rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunabilmesi nedeniyle olabileceğini göstermiştir[119, 120]. Ayrıca, hemodiyaliz hastalarında genellikle diyaliz seansından önce kan alınır; sonuç olarak, hemoglobinin kısmen seyreltilmesi muhtemeldir. Hemodiyaliz hastalarının, diyaliz tedavisinin başlangıcında ortalama olarak daha fazla komorbid duruma sahip olması da eritropoetin yanıt verebilirliğini azaltabilir. Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarının başlangıçta komorbid

durumlara sahip olma olasılığı daha yüksekti. Çalışmamızda eritropoetin alan hastaların Hb değerleri HD ve PD yapan hastalar arasında benzerdi ancak, eritropoetin alan hasta sayısı HD grubunda daha fazlaydı bunun da nedeni HD grubunda hedef Hb'ye ulaşılması gereken hastanın daha fazla olması ve yani aneminin daha fazla görülmesiydi. Hastaların eritropoetin dozları, hedef Hb e ulaşma süreleri, intravenöz demir replasmanı, demir eksikliği, enfeksiyon durumu gibi parametrelere bakılmadığı için diyaliz türleri arasındaki eritropoetin duyarlılığı hakkında bir sonuç elde edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi yapılan çalışmalarda da eritropoetin kullanımı HD hastalarında fazla saptandığı gibi, eritropoetin kullanımı sonrası HD ve PD hastalarının Hb değerleri benzer saptanmaktadır[118, 121, 122].

Renal osteodistrofinin tanısında altın standart kemik biyopsisidir fakat kemik biyopsisi invaziv ve maliyetli olduğu için, kemik döngüsünün tanısı ve izlenmesi için çeşitli kemik biyobelirteçleri kullanılmıştır. Biyokimyasal ölçümler olarak da serum kalsiyum, fosfor, iPTH ve alkalen fosfataz (total veya kemik spesifik) kullanılmaktadır. Kemik döngüsü; kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonu arasındaki oran olarak görülebilir ve bu nedenle hiperparatiroidizm derecesinin bir fonksiyonudur. Bizim çalışmamızda da renal osteodistrofiyi ön görmek için diyaliz türleri arasında ayrı ayrı PTH, ALP, düzeltilmiş Ca, fosfor değerlerine bakılmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada kemik remodeling durumunu saptamada ikinci jenerasyon PTH ölçüm metodu ile ölçülen iPTH düzeyleri ile kemik biyopsisinin histomorfolojik bulguları arasındaki ilişki araştırılmış ve hastaların 2/3'ünde yüksek döngülü, 1/4'ünde düşük döngülü kemik hastalığı saptanmıştır. iPTH düzeyleri <150 pg/ml olanlarda düşük döngülü ve >300 pg/ml olanlarda yüksek döngülü kemik hastalığı sıklığının artmış olduğu gösterilmiş ve bu değerlerin kemik hastalığını öngörmedeki duyarlılığı sırasıyla %83 ve %52 olarak tespit edilmiştir[123]. Hemodiyaliz hastalarında yapılan başka bir retrospektif çalışmada iPTH düzeyi için düşük kemik döngüsü sınır değeri <103.8 pg/ml olarak belirlenmiştir. Yüksek kemik döngüsü için bu değer >323.0 pg/ml olarak saptanmıştır. Kemik alkalen fosfataz için bu değerler sırasıyla <33.1 U/L ve >42.1 U/L olarak belirlenmiştir. NKF-KDOQI guideline a göre hedef cut-off değerleri düşük döngülü için iPTH<150 pg/mL, yüksek döngülü için iPTH>300 pg/mL olarak alındığında[124]; düşük döngülü için duyarlılık %68.6, özgüllük %61.2; yüksek döngülü için ise duyarlılık %58, özgüllük %77.7 tespit

edilmiştir. KDIGO kılavuzuna göre hedeflenmesi gereken normalden 2-9 kat yüksek PTH dikkate alındığında bu hedefin düşük kemik döngüsü (normalin 2 katından az) için duyarlılığı %65,7 ve özgüllüğü %65,3 olarak bulunmuştur. Yüksek döngülü kemik hastalığı (>normalin 9 katı) için ise bu değerler sırasıyla %37 ve %85,8 olarak tespit edilmiştir. Kemik remodelingin aşırı baskılanmasıyla ilgili endişeler nedeniyle, son KDIGO klinik uygulama kılavuzu, düşük döngülü kemik hastalığını indükleyici tedavi riskini azaltmak için hedef PTH düzeylerini genişletmiştir. Yüksek döngülü kemik hastalığını tedavi etmek için ne zaman tedaviye başlarım? sorusuna yanıt açısından bu çalışmada iPTH tahlili kullanılarak, yüksek döngülü kemik hastalığını yüksek döngülü olmayandan ayırım için negatif prediktif değeri %87, pozitif prediktif değeri %35 olarak tespit edilmiştir. [125]. Bu nedenle, KDIGO hedef aralığı klinik uygulamaya rehberlik etmek için makul olmakla birlikte ideal olmaktan uzaktır.

PD'de dinamik kemik hastalığı tanısı genellikle iPTH<15.9 pmol/L (150pg/ml) ile öngörülebilir. Carmen Sanchez ve ark. bu düzeylerin, kemik biyopsisi ile dinamik kemik hastalığı tanısı için %97 pozitif prediktif değere yol açtığını bulmuşlardır[126]. Buna karşılık, iPTH>47,6-52,9 pmol/L (450-499pg/ml) olduğunda, yüksek döngülü kemik hastalığı varlığında %90-%100 pozitif prediktif değer vardır[126-128]. Ne yazık ki, 15.9 ile 47.6 pmol/L (150-450pg/ml) arasındaki değerler yüksek ve normal döngülü kemik hastalığı arasında ayırım yapmada yeterli değildir[129].

Son çalışmalarda iPTH>600 pg/ml yüksek döngülü kemik hastalığına sebebiyet veren sekonder hiperparatiroidi için tedavi gerektiren değer olarak saptanmıştır[130].

Kemik, mineral bozuklukları mortalite ve morbidite ile yüksek ilişkilidir. Çalışmalar diyaliz hastaları için PTH konsantrasyonlarının sadece yüksek konsantrasyonlarda mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir[131, 132]. Bu çalışmalar PTH>600 pg/ml olduğunda mortalitenin arttığını göstermişlerdir[133, 134]. Bu nedenlerden dolayı, diyaliz hastaları için KDOQI 150-300 pg/mL olan PTH aralığı, son KDIGO kılavuzlarında üst normal sınırın iki ila dokuz katı kadar genişletilmiştir.

K-ALP, PTH ve kemiğin histolojik incelenmesi arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmaların sonuçları farklı olmasına karşın PTH ve k-ALP

düzeyleri düşük olduğunda düşük döngülü kemik hastalığı, yüksek olduğunda yüksek döngülü kemik hastalığı görülmesine eğilim arttığı bildirilmiştir[135].

103 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada hastaların 38'ine (%37) histolojik olarak adinamik kemik hastalığı tanısı konuldu. Adinamik kemik hastalığı tanısı için k-ALP için ≤ 27 U/litre, iPTH ≤ 150 pg/ml olmak üzere optimal cutt-off seviyeleri belirlendi. Cut-off seviyelerinin altındaki k-ALP veya iPTH konsantrasyonlarının, sırasıyla %78.1 ve %80.6'lık bir duyarlılık ve %86.4 ve %76.2'lik bir özgüllük saptanarak, adinamik kemik hastalığının saptanmasında en iyi performans gösteren testler olduğu gösterilmiştir[123]. Transiliak kemik biyopsisi yapılan 42 hemodiyaliz hastasında k-ALP düzeyinin ≥ 20 ng/ml olmasının tek başına veya plazma PTH düzeyinin > 200 pg/ml olması ile beraber yüksek döngülü kemik hastalığını öngörmeye veya normal/düşük döngülü kemik hastalığını ekarte etmeye yararlı olacağı gösterilmiştir[136]. Çalışmamızda k-ALP seviyesine bakılmamış olup serum total ALP seviyeleri karşılaştırılmıştır. HD ve PD hastalarının ALP seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gibi düşük de saptanmamıştır.

Sonuç olarak serum iPTH değerleri kemik döngüsünü değerlendirmede zayıf bir belirteç olsa da hala invaziv olmayan ölçümler arasında belki de en iyisidir ve klinikte yararlıdır. Bu çalışmalar baz alınarak HD ve PD hastalarının PTH seviyeleri < 150 pg/ml altında olanlar düşük döngülü kemik hastalığı (adinamik kemik hastalığı), $PTH > 600$ pg/ml üzerindeki yüksek döngülü kemik hastalığı (SHPT) olarak öngörülmüş ve diyaliz türleri arasında karşılaştırma yapılarak diyaliz türlerinin, kemik döngüsü ile ilişkisi hakkında bir fikre sahip olunmak istenmiştir. KDIGO'ya göre PTH 2-9 kat arasında tutulmasının önerilmesi nedeniyle de PTH:150-600 pg/ml arası istenilen değer aralığı olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda düşük döngülü kemik hastalığının (adinamik kemik hastalığı) HD hastalarında daha fazla görüldüğü, yüksek döngülü kemik hastalığının (sekonder hiperparatiroidi) her iki diyaliz türünde de benzer olduğu, istenilen değer aralığına (PTH:150-600 pg/ml) ise PD hastalarının daha fazla ulaştığı saptanmıştır. Kalsimimetik kullanımının PTH değerlerini etkileyerek yanıltıcı sonuçlar verebileceği göz önüne alınarak tekrar istatistik yapıldığında, kalsimimetik kullanmayan hastalarda da diyaliz türü ile kemik döngüsü karşılaştırıldığında aynı sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda tüm diyaliz hastalarında farklı renal osteodistrofi formlarının prevalansı değişmiştir. osteitis fibroza sistika daha önce baskın lezyon olmakla birlikte, son

zamanlarda adinamik kemik hastalığı prevalansı artmıştır [137]. 1980'lerde Toronto'da yapılan biyopsi ile kanıtlanmış bir çalışma; adinamik kemik hastalığı olan hastaların yüzdesinin PD hastalarında %61, HD hastalarında %36 olduğunu göstermiştir[138]. PD hastalarındaki bu sonuçlar, İspanya'da PD hastalarının %63'ünde adinamik kemik hastalığı olan bir kemik biyopsisi çalışmasında onaylanmıştır[126]. Bununla birlikte, son iki HD çalışması, İsrail [139] ve Avrupa'daki [68] HD hastalarının %24 ve %19'unun adinamik kemik hastalığına sahip olduğunu göstererek, HD hastalarında adinamik kemik hastalığı prevalansının artmasını destekleyen çalışmalardır. Ancak Tayland'da yapılan bir çalışmada PD ve HD hastaları arasında fark yoktu [140]. Ayrıca, diyaliz süresi ile iPTH seviyelerinin arttığı HD hastalarının aksine, iPTH düzeyleri PD süresi ile azalmaktadır[141]. Changsirikulchai ve arkadaşlarının yapmış olduğu 17 SAPD, 39 HD hastasının alındığı bir çalışmada renal osteodistrofiye yönelik kemik biyopsisi ve iPTH, k-ALP düzeylerine bakılarak klinik ve patolojik korelasyon karşılaştırılmış. İPTH ve k-ALP arasında anlamlı korelasyon saptanmış olup 200 pg/ml'den daha fazla iPTH, yüksek döngülü kemik hastalığı (%74 duyarlılık ve %96 özgüllük) için iyi bir belirleyici olmuştur. 20 mg/ml'den daha büyük k-ALP, yüksek döngülü kemik hastalığı için %48 duyarlılık ve %96 özgüllük ile ilişkilendirilmiştir. En sık görülen kemik patolojisi SAPD hastalarında osteitis fibroza, hemodiyaliz hastalarında ise adinamik kemik hastalığıydı. SAPD hastaları arasında yüksek döngülü kemik lezyonları baskın kemik patolojisi iken, yüksek döngülü ve düşük döngülü kemik lezyonları hemodiyaliz hastalarında hemen hemen aynı oranda idi[140]. Diyabet, yaşlanma, aliminyum toksisitesi, SAPD, 50 yaş üstü, yetersiz beslenme, demir eksikliği, erkek cinsiyet, daha uzun süre kronik böbrek yetmezliği süresi ve kalsiyum karbonat ve aktif D vitamini tedavisi adinamik kemik hastalığı için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır[142, 143]. Fakat Changsirikulchai ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada bu risk faktörleri mevcut değildir. Diyaliz türleri ile kemik lezyonları arasında minimal farklılıklar olmakla beraber SAPD hastalarında yüksek döngülü kemik lezyonları daha fazla görülmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sherrard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SAPD hastalarında adinamik kemik hastalığı görülme durumu daha fazladır fakat bu çalışmada HD hastalarındaki ortalama PTH seviyeleri PD hastalarında bulunan düzeylerin 2 katı ($P < 0.0005$) iken, daha ileri yaş, daha yüksek diyabet prevalansı ve daha kısa diyaliz süresi PD hastalarındaki bulgulara katkıda bulunmuş olabilir[138]. Kalsiyum içerikli fosfor

bağlayıcıların D vitamini analoglarıyla birlikte uzun ve uygunsuz kullanımı adinamik kemik hastalığının gelişmesine katkıda bulunabilir. Bizim çalışmamızda adinamik kemik hastalığı HD hastalarında daha fazla görülmüştür ve risk faktörleri sorgulandığında kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanımı her iki diyaliz türünde de birbirine yakındır. D vitamini kullanımı arasında her iki diyaliz türünde de anlamlı farklılık yoktur. Diyaliz süreleri karşılaştırıldığında HD hastalarının diyaliz süresi ortalamaları, PD hastalarından anlamlı olarak fazlaydı ($p=0.015$). Çin’de yapılan bir çalışmada iPTH>100 ve iPTH <100 olmak üzere hemodiyaliz hastaları gruplara ayrıldığında 28’inde (%17.1) serum iPTH düzeyi <100 iken, 136’sında (%82.9) iPTH>100 idi. iPTH>100 olan grupta idame hemodiyaliz süresi ve fosfor düzeyleri diğer gruptakinden daha yüksekti ($p<0.05$). Bu çalışmada, hemodiyaliz süresi arttıkça iPTH düzeyi artmıştır. Bununla birlikte; kalsiyum seviyesi, kalsiyum karbonat ve aktif D3 vitamini alan hastalar bakımından gruplar arasında farklılık göstermemiştir[144]. Bu çalışmalar baz alındığında HD hastalarının diyaliz süreleri uzadıkça PTH seviyelerinin artması gerekmektedir, fakat bizim çalışmamızda HD hastalarının diyaliz süresi ortalaması fazla olmasına rağmen PTH seviyesi <150 altında olan hasta sayısı daha fazladır. Diyabet tanısı olan hastaların oranı HD grubunda daha fazlaydı, fakat farklılık istatistik olarak anlamlı değildi ($P=<0.05$). Adinamik kemik hastalığı olan hastaların sayısının artmasında, hastaların demografik özellikleri (yaşlı ve diyabetik hasta sayısının artması) ilişkili olabilir. Örneğin henüz evre 5 KBH’sı olan diyalizde olmayan 84 hastada yapılan bir kemik biyopsisi çalışmasında, adinamik kemik hastalığı diabetes mellituslu hastalarda en sık görülen kemik hastalığı tipidir[138]. Bizim çalışmamızda diyabet tanısının ve yaş>65 olan hasta sayısının HD hastalarında fazla olması düşük döngülü kemik hastalığının fazla görülme nedenlerinden biri olabilir.

Bu çalışmada Diyalizat Ca periton diyalizinde düşük tutulmuştur (1.25 mmol/l), HD de ise daha yüksek kalsiyum içeriğine sahip diyalizatlar kullanılmıştır. PD hastalarında diyalizat kalsiyumunun düşük tutulması da PTH >300pg/ml olan hasta sayısının daha fazla görülmesinin nedenleri arasında sayılabilir. SHPT olarak değerlendirilen hasta sayısı ise her iki diyaliz türünde de aynıdır. Düşük kalsiyum diyalizatın (1.25 mmol/l), paratiroid hormon salgısının sürekli uyarılmasını sağlayarak yüksek döngülü kemik hastalığına ilerlemeyi arttırdığı ileri sürülmüştür[145]. Haris ve ark. biyopsi ile kanıtlanmış adinamik kemik hastalığı olan periton diyalizi alan 51 hastada düşük

kalsiyum diyalizat kullanımının sadece serum iyonize kalsiyum düzeylerini düşürmekle kalmayıp PTH'da artışa ve kemik döngüsünde önemli bir iyileşmeye yol açtığını ortaya koymuştur[146]. Yapılan çalışmalarda adinamik kemik hastalığı SAPD yapan hastalar da daha fazlaydı hatta SAPD adinamik kemik hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilmişti. Fakat bu çalışmaların çoğunda kalsiyum oranı düşük olmayan diyalizatlar kullanılmıştır. Rodriguez-Perez JC ve ark.[147] 1992'de yaptığı çalışmada kullandığı diyalizat kalsiyumu 1.75 mmol/l, Torres ve ark.[148] 1995'de yaptığı çalışmada diyalizat kalsiyumu 7 mg/dl (1.75mmol/l), Couttenya ve ark.[149] 1997 de yaptığı çalışmada diyalizat kalsiyumu 1.75 mmol/l kullanmış olup hastalarda adinamik kemik hastalığı daha fazla görülmüştür. Buna karşılık 1991 de Hutchison ve ark. fosfat bağlayıcı olarak sadece kalsiyum karbonat ve daha düşük kalsiyum konsantrasyonuna (1.25 mmol / l) sahip bir diyaliz sıvısı kullanmıştır ve SAPD hastalarında adinamik kemik hastalığı sıklığının azaldığını görmüşlerdir[150]. Sanchez ve ark. 2004 te yaptıkları çalışmada diyalizat kalsiyumunu 1.75 mmol/l'den 1.25 mmol/l'ye düşürdüklerinde adinamik kemik hastalığının düşük kalsiyum grubunda prevalansı %71'den %42'ye düşmüştür; diğer yandan hiperparatiroid kemiğinin prevelansı %28'den %57'ye yükselmiştir[151]. Oliveira ve ark. 2014 de PD hastalarında yaptığı bir çalışmada neredeyse tüm hastalar düşük döngülü kemik hastalığına katkıda bulunabilecek yüksek kalsiyum konsantrasyonlu diyalizat (1.75 mmol/l) kullanmışlardır. Hastaların yarısı diyabetikti ve bu adinamik kemik hastalığı için önemli bir risk faktörü idi. Adinamik kemik hastalığı prevalansı diyabetli ve diyabetsiz popülasyonlar arasında çok farklıydı. İlk grupta adinamik kemik hastalığı prevalansı %78 olmasına rağmen, yüksek kalsiyum konsantrasyonuna sahip bir diyalizat kullanılsa bile, ikinci grupta sadece %26 idi. Bununla birlikte, diyabetliler analizden çıkarıldıktan sonra, yüksek döngülü kemik hastalığı daha fazla saptandı[152].

Bu çalışmalardan da anladığımız diyalizat kalsiyumu düşürüldükçe PTH seviyeleri artarak yüksek döngülü kemik hastalığı prevelansı artacaktır. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi günümüzde de 1.25 mmol/l düşük kalsiyum diyalizatları kullanılması ile PD hastalarının PTH seviyeleri yükselmeye başlayarak, PD hastalarında yüksek döngülü kemik hastalığı görülme sıklığının artacağı düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmada PD hastalarında düzeltilmiş Ca ortalaması, HD hastalarınınkine göre yüksek bulunmuş olup, aslında yüksek Ca yükü adinamik kemik hastalığı için risk

faktörüdür[153]. Fakat bizim çalışmamızda PD hastalarında düzeltilmiş Ca yüksek olup dinamik kemik hastalığı daha az görülmüştür. Fakat PD hastalarındaki kalsiyum yükü hiperkalsemi tanımına girmemektedir. Bunun yanı sıra kalsiyum yüksekliğine sebebiyet verebilecek kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanımları da her iki diyaliz türünde benzerdir.

Bu çalışmada HD hastalarının serum fosfor ortalaması PD hastalarının fosfor ortalamasına göre daha yüksektir. Block ve arkadaşları, yaygın bir popülasyonu analiz ettiklerinde, daha uzun süre diyalize giren hastalarda daha yüksek seviyelerde fosfor bulunduğunu bulmuşlardır[133]. Bizim çalışmamızda da HD hastalarının diyalize girme süresi PD hastalarının diyalize girme süresinden daha yüksektir. HD e giren hastaların fosfor yüksekliğinin daha fazla olması bu çalışmaya dayanarak diyaliz süresinin uzunluğuna bağlanabilir. Diyaliz süresinin uzaması ile rezidüel böbrek fonksiyonlarının azalması ve fosfor atılımının kısıtlanması da göz önünde bulundurulmalıdır. Yapılan bir çalışmada SAPD hastalarının haftalık fosfat atılımı (haftada 65.5 ± 40.6 mmol/hafta) hemodiyaliz hastalarının haftalık fosfat atılımından (haftada 84.3 ± 19.1 mmol/hafta) ~20 mmol daha azdır. Bununla birlikte, SAPD hastalarında idrar atılımı fosfat dengesine önemli ölçüde katkıda bulunur ve çıkarılan toplam fosfatın ~%40'ını temsil ederken, çoğu HD hastasında bu fosfat atılım yolu ihmal edilebilir düzeydedir. Ayrıca bu çalışmada SAPD hastalarında kreatinin ve üre klirenslerinin ortalaması olarak değerlendirilen glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri ile idrar fosfat atılımının doğrusal olarak ilişkili olduğu da gösterilmiştir[154]. Yüksek serum fosforu 1-25 D vitamini yapımını azaltarak osteoblastik aktivitenin azalmasına sebebiyet verebilir[155]. HD hastalarında dinamik kemik hastalığının daha fazla görülmesinin nedenlerinden biri de HD hastalarında yüksek fosfor seviyelerinin görülmesi olabilir. Fakat yapılan bir çalışmada da bunun aksi gösterilmiştir. Billa ve ark. çalışmasında PD popülasyonunda hiperparatiroidizm prevalansı yüksektir. Fosfat kontrolü yetersizdir ve hiperfosfatemi hiperparatiroidizm gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir[156].

PD sürekli bir kan arıtma prosedürüdür ve her diyaliz seansından sonra serum Ca, P ve PTH seviyelerinin değiştiği ve diyaliz öncesi değerlerin temel değerler olarak alındığı HD'den büyük ölçüde farklıdır[157]. Epidemiyolojik çalışmalar, HD hastalara kıyasla PD'de daha düşük fosfor konsantrasyonları göstermektedir[158-160]. Hem PD'nin sürekli olması hem de renal böbrek fonksiyonlarının korunmasının PD'de daha iyi fosfor

kontrolüne katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, bu epidemiyolojik çalışmalarda gün ortası fosfor konsantrasyonlarının (PD hastaları) prediyaliz konsantrasyonlarıyla (HD hastaları) karşılaştırıldığı vurgulanmalıdır. PD hastalarında sürekli olan bu arıtma sisteminden dolayı, kan alındığı andaki fosfor değerleri her seans birbirine yakın iken; HD hastalarında diyaliz haftada 3 kez yapıp, kan fosforu dalgalanmalar gösterirken kan alındığı için kandaki fosfor düzeyi değişkenlik gösterir. Bu sebepten dolayı da HD hastalarının kan fosfor ortalamaları daha yüksek çıkmış olabilir.

PTH>300 pg/ml üzerinde olan hasta sayısı PD hastalarında daha fazla iken PTH>300 pg/ml üzerinde olan hastalar arasında aktif D vitamini kullanımı HD hastalarında daha fazladır. Bunun nedeni HD'nin diyaliz merkezlerinde yapıp hemşireler tarafından düzenli aktif D vitamini verilmesi, PD hastalarının ise evde düzenli D vitamini almamaları olabilir. Diyaliz merkezlerinde verilen D vitamini formu IV (intravenöz) dir, PD hastaları ise çoğunlukla oral aktif D vitamini almaktadırlar. Diyaliz hastalarında kullanılan aktif vitamin D nin kontrollü kullanılması gerektiğini hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye sebebiyet verebileceğini biliyoruz[161]. K/DOQI clinical practice guidelines da serum fosfor düzeyi 5.5, serum kalsiyum düzeyi 10.2' nin üzerine çıktığında aktif D vitamini replasmanının kesilmesi gerektiği bildirilmiştir. Kandula ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta analiz çalışmaya 22 çalışma (17 gözlemsel ve 5 randomize kontrollü çalışma) dahil edilmiştir. Bu çalışma prediyaliz, diyaliz ve tranplant hastalarını içermektedir. PTH azalması diyaliz hastalarında daha yüksekti. D vitamini takviyesi ile hiperkalsemi ve hiperfosfatemi insidansı düşük bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda HD ve PD hastalarının biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında düzeltilmiş kalsiyum ortalaması PD hastalarında, fosfor yüksekliği ise HD hastalarında daha fazla bulunmuştur. Fakat yine de hiperkalsemi ve hiperfosfatemi tanımlarına uymamaktadır. Aktif D vitamini kullanımının bu farklılığa sebebiyet vermiş olabileceği düşünülerek D vitamini alan ve almayanlarda düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, PTH düzeyleri karşılaştırılmıştır. Aktif D vitamini kullanan hastalarda da kullanmayan hastalarda da PD hastalarında, HD hastalarına göre düzeltilmiş kalsiyum ortalaması yüksektir. Bu durumun PD hastalarında hiperkalsemi durumu yaşanıp bundan dolayı D vitamini replasmanı kesilen hastalardan dolayı olduğunu düşündürmektedir. PD hastalarının düzeltilmiş kalsiyum ortalamasının HD hastalarının düzeltilmiş kalsiyum

ortalamalarına göre daha yüksek olmasının nedeni aktif D vitamini olarak oral D vitamini kullanılması olabilir. HD hastalarında ise intavenöz (iv) yolla aktif D vitaminleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda aktif-D vitaminin oral ve iv formlarının iPTH'ü etkili ve benzer şekilde düşürdüğünü gösteren çalışmalar olduğu gibi [162, 163], aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Mazess ve arkadaşları yaptığı bir meta-analiz çalışmada hemodiyaliz hastalarında sekonder hiperparatiroidi tedavisi için intravenöz ve oral D vitamini analoglarını karşılaştıran 21 klinik çalışmayı (16 makale ve 5 özet) ele almıştır. Etkililiğin değerlendirildiği 15 çalışmanın 10'unda iv ve oral doz arasında etkinlik farkı bulunmamıştır. 15 çalışmanın 5'inde iv yol ile verilen D vitamini artmış paratiroid hormonunun daha hızlı ve daha fazla baskılanmasını sağlamıştır, ancak bu 5 çalışmanın 2'sinde iv dozu, oral dozdan önemli ölçüde daha fazla olmuştur. Makalelerin yarısında başta hiperkalsemi olmak üzere yan etkiler görülmüştür. Ayrıntılı sonuçları olan 9 makaleden altısı önemli bir fark bulamamış; sadece 2'sinde oral uygulama ile hiperkalsemi anlamlı olarak artmış, 1'i iv uygulama ile anlamlı olarak artmıştır. 2 uygulama yolunun eşdeğer dozunu karşılaştıran daha büyük bir çalışma oral kullanımla iv uygulamaya göre 4 kat daha fazla hiperkalsemi saptamıştır ($p<0.001$)[164]. Başka bir çalışmada serum kalsiyum düzeyleri, iv kalsitriol uygulananlara kıyasla oral tedavi grubunda daha hızlı artmıştır[165]. Kalsiyum üzerindeki bu etkiler kalsitriol ile sınırlı değildir, çünkü Maung ve ark yaptıkları bir çalışma oral dokserkalsiferol kullanımının, iv dokserkalsiferol kullanan hastalardan daha sık hiperkalsemi ve hiperfosfatemi atakları ile sonuçlandığını göstermiştir[166]. Ayrıca çalışmamızda HD hastalarında çoğunlukla analog D vitaminleri kullanılmış, PD hastalarında ise kalsitriol tedavisi uygulanmıştır. Sekonder hiperparatiroidi tedavisinde analog D vitaminlerinin, kalsitriole karşı üstünlüklerini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Sprague ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parikalsitol ve kalsitriol alan diyaliz hastaları karşılaştırılmış parikalsitolun daha hızlı ve daha fazla PTH seviyelerini baskıladığı, daha az hiperkalsemi ataklarına sebebiyet verdiği ortaya koyulmuş; PTH 100-300 pg/ml terapötik aralığına parikalsitol alan hastaların ulaşip, kalsitriol alan hastaların ulaşamadığı gözlenmiştir[167]. Parikalsitolün terapötik avantajı, deneysel hayvanlarda parikalsitol uygulamasının bağırsak D vitamini reseptörünü artırmadan PTH'nin baskılanmasına neden olabileceğini gösteren çalışmalarla tutarlıdır[168]. Bağırsak D vitamini alıcısının artan ekspresyonunun olmaması kalsiyum ve fosforun gastrointestinal emilimini sınırlandırabilir [169]. Ek olarak, kalsitriolün in vivo ve in

vitro çalışmalarda kemikten kalsiyum Emilimini mobilize etmede parikalsitolden daha güçlü olduğu görünmektedir[169-171]. Bu çalışmalar; bizim çalışmamızdaki PD hastalarının kalsitriol tedavisi almasından ötürü düzeltilmiş Ca ortalamasının yüksekliğini desteklemektedir. D vitamini almayan hastalar arasında gözlenen PTH farkı PD’nde daha yüksektir. Bu durum PTH>300 pg/ml olan hasta sayısının PD inde daha fazla olması ile açıklanabilir.

Kalsiyum yüksekliği yapacak diğer risk faktörlerini de değerlendirmek gerekir. Jun Jie Benjamin Seng ve arkadaşlarının evre 4 ve 5 KBH’lığı olan hastalarda yaptığı retrospektif kohort çalışmasında düşük iPTH seviyesi, son bir yıldaki hiperkalsemi öyküsü ve immobilizasyonun hiperkalsemi için risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada fosfor bağlayıcılarla kalsiyum alımı ve D vitamini analoglarının kullanımı hiperkalsemisi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir[172]. Funda Meriç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kalsiyum karbonat kullanan diyaliz hastalarında hiperkalsemi etiyolojisi araştırılmış 39 diyaliz hastasının 14’ü (%36) temel fosfor bağlayıcı olarak kalsiyum karbonata geçtikten sonra hiperkalsemik hale gelmiş. Hiperkalsemi gelişimi ile ilişkili risk faktörlerini tanımlamak için, bu 14 hastada intestinal kalsiyum absorpsiyonu ve kemik devir hızı parametreleri; yaş, cinsiyet, diyaliz süresinin uzunluğu ve etiyolojisi aynı olan 14 ökalsemik hasta ile karşılaştırıldı. Veriler, düşük kemik devir hızının ve artmış bağırsak kalsiyum Emiliminin, kalsiyum karbonat tedavisinde hiperkalsemi gelişimi ile en sık ilişkili risk faktörü olduğunu göstermiştir[173]. Kalsiyum dengesi bir süre boyunca kalsiyum girişi ve çıkışı arasındaki kararlı durum farkını ifade eder. Daha yüksek diyalizat kalsiyumu, hücre dışı sıvıya kalsiyum akışına yol açar; düşük diyalizat kalsiyumu, hücre dışı sıvıdan diyalizat sıvısına kalsiyum akışına neden olur. Bu nedenle, teoride, 1.25 mmol/L diyalizat kalsiyum konsantrasyonu ile net bir kalsiyum akışı oluşmamalıdır. Emilen kalsiyum, hücre dışı boşluğa girer ve üç bölüme ayrılır: kan, yumuşak doku ve kemik. Kemik, toplam kalsiyumun %99’unu içeren vücudun ana bölmesidir. Hızla değiştirilebilir kalsiyum havuzu ve mineralize kemik bölgeleri içerir. Diyet kalsiyum alımı, kalsiyum replasman dozu, D vitamini analoglarının (bağırsak kalsiyum Emilimini artıran) alımı, dışkı ile kalsiyum kaybı, yumuşak doku tarafından kalsiyum alımı, idrar kalsiyum atılımı, hızla değiştirilebilen kalsiyum kemik havuzundan sürekli kalsiyum akışı ve kemik remodeling veya turnover, diyalizat kalsiyum konsantrasyonu ve diyaliz

ultrafiltrasyonu ile çıkarılan kalsiyum miktarı gibi değişkenler olduğu için diyaliz hastalarında (PD hastaları dahil) kalsiyum dengesinin değerlendirilmesi son derece karmaşık hale gelir[174]. Bizim çalışmamızdaki PD kalsiyum yüksekliğini açıklayacak tüm parametreler çalışılmamıştır. Bunlardan en önemlisi kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcıların dozu ve hangi kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcıyı kullandığı ayrı ayrı sorgulanmamıştır. Kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı olarak kalsiyum asetat ve kalsiyum karbonat kullanılmıştır. Bunların birbirleri ile karşılaştırmalarına yönelik yapılmış bir çalışmada eşmolar dozlarda kalsiyum asetat, kalsiyum karbonattan iki kat daha fazla fosfor bağlar. Sonuç olarak, daha düşük bir kalsiyum dozu ile fosfor bağlanması sağlanabilir[175]. Kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanan ve kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanan hastalarda ayrı ayrı bakıldığında her ikisinde de PD hastalarının düzeltilmiş Ca ortalamaları yüksek olup bu kalsiyum yüksekliğinin nedeninin sadece kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanımına bağlı olmadığı düşünülebilir. Ayrıca kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı kullanan hastalar arasında kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullananlar da vardır yani her iki fosfor bağlayıcıyı da kullananlar olduğu göz önünde bulundurularak yorum yapılmalıdır. Kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcı kullanmayan diyaliz hastalarında ise düzeltilmiş kalsiyum oranları benzerdir. Bu da kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcıların kalsiyumu yükselttiğini fakat düzeltilmiş kalsiyum oranlarının PD hastalarında daha yüksek olmasını tek başına açıklamaz. Yapılan çalışmalarda kalsiyum içerikli fosfor bağlayıcılar kalsiyum içermeyenler ile karşılaştırıldığında kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar hiperkalsemik etkiler göstermişlerdir[176, 177]. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılarla kalsitriol birlikte kullanıldığında, gastrointestinal sistemdeki kalsiyum alımı teşvik edilir ve bu da kanda yüksek kalsiyum seviyelerine yol açar. Nayoung Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalsitriol ve kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kombinasyon tedavi grubu ile sadece kalsitriol alan grup karşılaştırılmış 8 hafta sonra serum kalsiyum seviyesinin önemli ölçüde yükseldiği gözlenmiştir[178].

Bizim çalışmamızda da PD hastalarının kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ile birlikte oral kalsitriol tedavisi almaları ve oral kalsitriolün analog D vitaminlerine göre kalsiyum yükseltici etkisinin daha fazla olduğu göz önüne alındığında bu durum PD hastalarının düzeltilmiş kalsiyum ortalamalarının yüksekliğini açıklayabilir.

Bu çalışmada kalsimimetik kullanan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında HD ve PD hastalarının PTH, düzeltilmiş Ca, fosfor ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktur. Adinamik kemik hastalığı kategorisine aldığımız grupta PTH<150 pg/ml kabul edildiği için hiç kalsimimetik kullanan hasta yoktur. Kalsimimetik kullanan hastalar arasında istenilen değer aralığını (PTH:150-600pg/ml) yakalayan hasta sayısı PD hastalarında daha fazladır fakat istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır ($p>0.05$). Kalsimimetik kullanan hastaların çoğunun PTH düzeyi >600 pg/ml üzerindedir. Kalsimimetiklerin PTH baskılayıcı etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Kalsimimetik kullanımında dikkatli olunmalıdır. PTH seviyelerini çok düşürerek adinamik kemik hastalığına sebebiyet verebilirler. PTH düzeyi istenilen sınırlarda tutulduğunda ise yüksek kemik döngüsünü azaltabilirler. Çok merkezli bir çalışmada, sekonder hiperparatiroidili 77 erişkin diyaliz hastasında sinakalsete karşı iskelet cevabı değerlendirilmiştir [179]. Kemik biyopsileri 6 ile 12 aylık sinakalset tedavisinden sonra yapıldı. PTH seviyelerini düşürmenin yanı sıra, en az altı ay boyunca sinakalset ile tedavi, kemik oluşumu oranlarını azalttı ve yüksek döngülü kemik hastalığının birkaç biyokimyasal markerini normale doğru düşürdü; iki hasta çalışmanın sonunda PTH düzeyi 150 pg/mL'nin altında olan adinamik kemik hastalığına sahipti. Başka bir çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, sekonder hiperparatiroidizmlili (diyaliz PTH $\geq$ 300 pg/mL) 32 diyaliz hastası, D vitamini ve/veya fosfat bağlayıcı tedavisi ile birlikte rastgele olarak sinakalset veya plasebo verildi; kemik biyopsileri başlangıçta ve bir yıllık tedaviden sonra yapıldı. Sinakalset ile tedavi çoğu diyaliz hastalarında PTH düzeylerini düşürdü ve kemik döngüsünü azalttı. Sinakalset alan üç hastada adinamik kemik gözlendi; bunlardan ikisinde PTH seviyeleri sürekli düşüktü (<100 pg/mL)[180]. Kalsimimetikler ayrıca kemik üzerinde doğrudan bir etki gösterebilir çünkü kemik hücreleri CaSR'yi de eksprese eder. Rat üzerinde yapılmış bir deneysel çalışma kalsimimetiklerin PTH baskılayıcı etkisinden bağımsız olarak kemik üzerinde doğrudan bir anabolik etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir[181]. Bu bulgular insanlarda doğrulanırsa, kalsimimetiklerin kemik üzerindeki doğrudan etkisi, adinamik kemik hastalığı riskini azaltabilir.

Bu çalışmada diyaliz hastalarında kemik mineral bozukluğunun mortaliteye etkisi göz önüne alınarak diyaliz türleri arasında kemik döngüsü ve biyokimyasal parametreler arasındaki farklılık gözlenmiş ve bu sonuçlara göre tedavi protokolleri ve terapötik

yaklaşımlar incelenmiştir. Çalışmamızda HD hastalarında adinamik kemik hastalığının daha fazla görüldüğünü, istenilen hedef PTH değer aralığına ise PD hastalarının daha fazla ulaştığı saptanmıştır. Bulgularımız, yaygın olarak bilinenin aksine, günümüzde, PD hastalarında kemik ve mineral metabolizmasının kontrolünün, HD grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermektedir.



6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada diyalize giren erkek popülasyonunun ve 45-64 yaş arası diyalize giren hasta sayısının genel popülasyon ile uyumlu olduğu görülmüştür
- HD hastalarında diyalize girme nedeni en sık DM iken, PD’de ise HT dur. Bu da Türk Nefroloji Derneği raporunda belirtilen en sık etiyolojik nedenler ile uyum göstermektedir.
- PD hastalarının Hb ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Eritropoetin kullanımı karşılaştırıldığında ise HD hastalarında eritropoetin kullanan kişi sayısı daha fazla olduğu görülmüştür. Eritropoetin alan hastaların Hb değerleri HD ve PD yapan hastalar arasında benzerdi.
- Bu çalışmada düşük döngülü kemik hastalığının (adinamik kemik hastalığı) HD hastalarında daha fazla görüldüğü, yüksek döngülü kemik hastalığının (sekonder hiperparatiroidi) her iki diyaliz türünde de benzer olduğu, istenilen değer aralığına (PTH:150-600 pg/ml) ise PD hastalarının daha fazla ulaştığı saptanmıştır.
- Çalışmamızda k-ALP seviyesine bakılmamıştır. Serum ALP seviyeleri karşılaştırılmıştır. HD ve PD hastalarının ALP seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Diyabet tanısının ve yaş>65 olan hasta sayısının HD hastalarında fazla olması düşük döngülü kemik hastalığının fazla görülme nedenlerinden biri olabilir.

- Çalışmamızda elde edilen bulgular, 1.25mmol/l düşük kalsiyum diyalizatları kullanılması ile PD hastalarının PTH seviyeleri yükselmeye başlayarak, PD hastalarında yüksek döngülü kemik hastalığı görülme sıklığının artacağını düşündürmektedir.
- Bu çalışmada PD hastalarında düzeltilmiş Ca ortalaması, HD hastalarınınkine göre fazladır. PD hastalarının kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ile birlikte oral kalsitriol tedavisi almaları ve kalsitriolün analog D vitaminlerine göre kalsiyum yükseltici etkisinin daha fazla olduğu göz önüne alındığında bu durum PD hastalarının düzeltilmiş kalsiyum ortalamalarının yüksekliğini açıklayabilir.
- HD hastalarının serum fosfor ortalaması PD hastalarının fosfor ortalamasına göre daha yüksektir. HD hastalarının diyalize girme süresinin PD hastalarının diyalize girme süresinden daha yüksek olması, diyaliz süresinin uzaması ile rezidüel böbrek fonksiyonlarının azalması, ölçümlerde PD hastalarının gün ortası fosfor konsantrasyonlarının alınarak, HD hastalarının prediyaliz konsantrasyonlarıyla karşılaştırılması bu yüksekliğe sebep olabilir.
- Bu çalışmada kalsimimetik kullanan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında HD ve PD hastalarının PTH, düzeltilmiş Ca, fosfor ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktur.

7. KAYNAKLAR

1. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney Int Suppl, 2009(113): p. S1-130.
2. *Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy*. Am J Kidney Dis, 2006. 48 Suppl 1: p. S98-129.
3. *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. 7(1): p. 1-59.
4. Andrassy, K.M., *Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'*. Kidney international, 2013. 84(3): p. 622-623.
5. Süleymanlar, G., et al., *A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. 26(6): p. 1862-1871.
6. Süleymanlar, G., A. K., *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon -Registry 2016*. Türk Nefroloji Derneği Yayınları Ankara, 2017.
7. Süleymanlar, G., M.R.A., *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2012*. Türk Nefroloji Derneği Yayınları Ankara, 2013.
8. Tokgöz, B., *Kronik Böbrek Yetmezliğinde Renal Replasman Tedavileri*. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2005. 1(21):82-7.
9. Grassmann, A., et al., *ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends*. Nephrol Dial Transplant, 2005. 20(12): p. 2587-93.
10. Jha, V., *Peritoneal dialysis in India: current status and challenges*. Perit Dial Int, 2008. 28 Suppl 3: p. S36-41.
11. Li, P.K., et al., *Increased utilization of peritoneal dialysis to cope with mounting demand for renal replacement therapy--perspectives from Asian countries*. Perit Dial Int, 2007. 27 Suppl 2: p. S59-61.
12. Strazdins, V., A.R. Watson, and B. Harvey, *Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European guidelines*. Pediatr Nephrol, 2004. 19(2): p. 199-207.

13. Akpolat T, U.C., *Hemodiyaliz El Kitabı. Erciyes Üniversitesi Matbaası. Kayseri.* 1997.
14. Isakova, T., et al., *Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study.* American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2020. 75(2): p. 235-244.
15. *Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006.* Am J Kidney Dis, 2006. 48 Suppl 1: p. S2-90.
16. Gokal, R. and N.P. Mallick, *Peritoneal dialysis.* Lancet, 1999. 353(9155): p. 823-8.
17. Teitelbaum, I. and J. Burkart, *Peritoneal dialysis.* Am J Kidney Dis, 2003. 42(5): p. 1082-96.
18. Ghaffari, A., *Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report.* Am J Kidney Dis, 2012. 59(3): p. 400-8.
19. Twardowski, Z.J., *Peritoneal dialysis glossary III.* Perit Dial Int, 1990. 10(2): p. 173-5.
20. Rabindranath, K.S., et al., *Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. Cd006515.
21. Michels, W.M., et al., *Decline in residual renal function in automated compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis.* Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2011. 6(3): p. 537-542.
22. Moe, S., et al., *Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* Kidney international, 2006. 69(11): p. 1945-1953.
23. *Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements.* Kidney international, 2009. 76113: p. S3-S8.
24. Martin, K.J., et al., *Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy.* American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2004. 43(3): p. 558-565.
25. Changsirikulchai, S., et al., *Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation.* Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet, 2000. 83(10): p. 1223-1232.

26. D'Haese, P.C., et al., *A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients*. *Kidney international. Supplement*, 2003(85): p. S73-S78.
27. Ataman, R., S.F.Y., *Mineral ve Kemik Bozukluklarının Tanımı ve Epidemiyolojisi*. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2018, 2018. 11(1): p. 1-3.
28. Velioğlu, A., *Kemik ve Mineral Bozukluklarının Patogenezi*. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2018, 2018. 11(1): p. 4-8.
29. Shigematsu, T., et al., *Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency*. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 2004. 44(2): p. 250-256.
30. Cunningham, J., F. Locatelli, and M. Rodriguez, *Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options*. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 2011. 6(4): p. 913-921.
31. Levin, A., et al., *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease*. *Kidney international*, 2007. 71(1): p. 31-38.
32. Gutierrez, O., et al., *Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease*. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2005. 16(7): p. 2205-2215.
33. Martin, K.J. and E.A. González, *Metabolic bone disease in chronic kidney disease*. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2007. 18(3): p. 875-885.
34. Hruska, K.A. and S.L. Teitelbaum, *Renal osteodystrophy*. *The New England journal of medicine*, 1995. 333(3): p. 166-174.
35. 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(5): p. 663-679.
36. Slatopolsky, E. and N.S. Bricker, *The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease*. *Kidney international*, 1973. 4(2): p. 141-145.

37. Llach, F. and S.G. Massry, *On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1985. 61(4): p. 601-606.
38. Silver, J. and R. Levi, *Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism*. Clinical nephrology, 2005. 63(2): p. 119-126.
39. Slatopolsky, E., et al., *Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro*. The Journal of clinical investigation, 1996. 97(11): p. 2534-2540.
40. Naveh-Many, T., et al., *Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D*. The Journal of clinical investigation, 1995. 96(4): p. 1786-1793.
41. Almaden, Y., et al., *High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 1998. 9(10): p. 1845-1852.
42. Wetmore, J.B., et al., *Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD*. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2010. 5(1): p. 110-116.
43. Paloiian, N.J. and C.M. Giachelli, *A current understanding of vascular calcification in CKD*. American journal of physiology. Renal physiology, 2014. 307(8): p. F891-F900.
44. Rodriguez, M., E. Nemeth, and D. Martin, *The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism*. American journal of physiology. Renal physiology, 2005. 288(2): p. F253-F264.
45. Saito, H., et al., *Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 production*. The Journal of biological chemistry, 2003. 278(4): p. 2206-2211.
46. Shimada, T., et al., *FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2004. 19(3): p. 429-435.
47. Liu, S., A. Gupta, and L.D. Quarles, *Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization*. Current opinion in nephrology and hypertension, 2007. 16(4): p. 329-335.

48. Liu, S. and L.D. Quarles, *How fibroblast growth factor 23 works*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2007. 18(6): p. 1637-1647.
49. Imanishi, Y., et al., *FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis*. Kidney international, 2004. 65(5): p. 1943-1946.
50. Hori, M., Y. Shimizu, and S. Fukumoto, *Minireview: fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and bone metabolism*. Endocrinology, 2011. 152(1): p. 4-10.
51. Pitt, S.C., R.S. Sippel, and H. Chen, *Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management*. The Surgical clinics of North America, 2009. 89(5): p. 1227-1239.
52. Salam, S.N., A. Khwaja, and M.E. Wilkie, *Pharmacological Management of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease*. Drugs, 2016. 76(8): p. 841-852.
53. Madorin, C., et al., *The surgical management of renal hyperparathyroidism*. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 2012. 269(6): p. 1565-1576.
54. Ben-Dov, I.Z., et al., *The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats*. The Journal of clinical investigation, 2007. 117(12): p. 4003-4008.
55. Komaba, H., et al., *Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients*. Kidney international, 2010. 77(3): p. 232-238.
56. Brumbaugh, P.F., M.R. Hughes, and M.R. Haussler, *Cytoplasmic and nuclear binding components for 1alpha25-dihydroxyvitamin D3 in chick parathyroid glands*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1975. 72(12): p. 4871-4875.
57. Denda, M., et al., *1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats*. Kidney international, 1996. 50(1): p. 34-39.
58. Li, Y.C., et al., *Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice*. Endocrinology, 1998. 139(10): p. 4391-4396.
59. Panda, D.K., et al., *Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and*

- vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. The Journal of biological chemistry*, 2004. 279(16): p. 16754-16766.
60. Urakawa, I., et al., *Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23*. *Nature*, 2006. 444(7120): p. 770-774.
 61. Hu, M.C., M. Kuro-o, and O.W. Moe, *Klotho and chronic kidney disease*. *Contributions to nephrology*, 2013. 180: p. 47-63.
 62. Moore, C., et al., *Relationship between bone histology and markers of bone and mineral metabolism in African-American hemodialysis patients*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4(9): p. 1484-1493.
 63. Seck, S.M., et al., *Mineral and bone disease in black african hemodialysis patients: a report from senegal*. *Nephrourol Mon*, 2012. 4(4): p. 613-6.
 64. Martin, K.J., et al., *Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy*. *Am J Kidney Dis*, 2004. 43(3): p. 558-65.
 65. Spaulding, C.M. and G. Young, *Osteitis fibrosa cystica and chronic renal failure*. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1997. 87(5): p. 238-40.
 66. Hruska, K.A. and S.L. Teitelbaum, *Renal osteodystrophy*. *N Engl J Med*, 1995. 333(3): p. 166-74.
 67. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(4 Suppl 3): p. S1-201.
 68. D'Haese, P.C., et al., *A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients*. *Kidney Int Suppl*, 2003(85): p. S73-8.
 69. Malluche, H.H. and M.C. Monier-Faugere, *Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients*. *Kidney Int Suppl*, 1992. 38: p. S62-7.
 70. Goodman, W.G., et al., *Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy*. *Kidney Int*, 1994. 46(4): p. 1160-6.
 71. Quarles, L.D., B. Lobaugh, and G. Murphy, *Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. 75(1): p. 145-50.

72. Hernandez, D., et al., *Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis*. Nephrol Dial Transplant, 1994. 9(5): p. 517-23.
73. Shafiee, M.A., et al., *Dermatologic manifestations in end-stage renal disease*. Iranian journal of kidney diseases, 2015. 9(5): p. 339-353.
74. Trabulus, S., M.O., *Mineral ve Kemik Bozukluklarında Klinik Bulgular*. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2018. 11(1): p. 9-14.
75. Ghada El-Hajj Fuleihan, S.J.S., *Primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations*. UpToDate, 2020.
76. Gifre, L., et al., *Osteomalacia revisited : a report on 28 cases*. Clin Rheumatol, 2011. 30(5): p. 639-45.
77. Lips P, v.S.N., Bravenboer N., *Vitamin D-related disorders*. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed, Rosen CJ (Ed), John Wiley & Sons, Inc, Ames 2013.
78. Araujo, S.M., et al., *The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview*. Kidney Int Suppl, 2003(85): p. S54-6.
79. Slatopolsky, E., *The interaction of parathyroid hormone and aluminum in renal osteodystrophy*. Kidney Int, 1987. 31(3): p. 842-54.
80. Andress, D.L., et al., *Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis*. N Engl J Med, 1987. 316(6): p. 292-6.
81. Drueke, T.B., *The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure*. Kidney Int, 1995. 48(1): p. 259-72.
82. Piraino, B., et al., *Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy*. Clin Nephrol, 1988. 30(2): p. 57-62.
83. Coco, M. and H. Rush, *Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone*. Am J Kidney Dis, 2000. 36(6): p. 1115-21.
84. Kurz, P., et al., *Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease*. Kidney Int, 1994. 46(3): p. 855-61.
85. London, G.M., et al., *Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(7): p. 1943-51.

86. Delanaye, P., et al., *Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis patients? Hypotheses and facts*. Nephrol Dial Transplant, 2014. 29(5): p. 997-1004.
87. Bervoets, A.R., et al., *Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients*. Am J Kidney Dis, 2003. 41(5): p. 997-1007.
88. Cavalier, E., P. Delanaye, and O. Moranne, *Variability of new bone mineral metabolism markers in patients treated with maintenance hemodialysis: implications for clinical decision making*. Am J Kidney Dis, 2013. 61(5): p. 847-8.
89. Vasikaran, S., et al., *Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards*. Osteoporos Int, 2011. 22(2): p. 391-420.
90. Alexander, A.J., et al., *Imaging in Chronic Kidney Disease-Metabolic Bone Disease*. Semin Dial, 2017. 30(4): p. 361-368.
91. Sullivan, C., et al., *Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial*. Jama, 2009. 301(6): p. 629-35.
92. Xu, L., et al., *Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS One, 2013. 8(4): p. e61387.
93. Yazıcı, H., *Diyaliz Hastalarında Mineral ve Kemik Bozukluklarının Tedavisi*. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2018, 2018. 11(1): p. 26-29.
94. St. Peter, W.L., et al., *A Review of Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease: Incremental Progress or Just Higher Costs?* Drugs, 2017. 77(11): p. 1155-1186.
95. Eddington, H. and J.G. Heaf, *Clinical management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in dialysis patients*. NDT Plus, 2009. 2(4): p. 267-72.
96. Chertow, G.M., et al., *Poly[allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure*. Am J Kidney Dis, 1997. 29(1): p. 66-71.
97. Sadek, T., et al., *Sevelamer hydrochloride with or without alphacalcidol or higher dialysate calcium vs calcium carbonate in dialysis patients: an open-label, randomized study*. Nephrol Dial Transplant, 2003. 18(3): p. 582-8.
98. Joy, M.S. and W.F. Finn, *Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new*

- phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. Am J Kidney Dis, 2003. 42(1): p. 96-107.*
99. Hutchison, A.J., et al., *Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. Nephron Clin Pract, 2005. 100(1): p. c8-19.*
 100. Gülçiçek, S., N.S., *Mineral ve Kemik Bozukluklarında Fosfor Bağlayıcı İlaçların Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2018. 11(1): p. 39-43.*
 101. Wuthrich, R.P., et al., *Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. 8(2): p. 280-9.*
 102. Floege, J., et al., *A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. Kidney Int, 2014. 86(3): p. 638-47.*
 103. Koiwa, F. and A. Terao, *Dose-response efficacy and safety of PA21 in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, Phase II study. Clin Exp Nephrol, 2017. 21(3): p. 513-522.*
 104. Yokoyama, K., et al., *Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. 9(3): p. 543-52.*
 105. King, A.J., et al., *Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability. Sci Transl Med, 2018. 10(456).*
 106. Gallieni, M., et al., *Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. Kidney Int, 1992. 42(5): p. 1191-8.*
 107. Thadhani, R.I., et al., *Conversion from Intravenous Vitamin D Analogs to Oral Calcitriol in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol, 2020. 15(3): p. 384-391.*
 108. Nemeth, E.F. and S.A. Bennett, *Tricking the parathyroid gland with novel calcimimetic agents. Nephrol Dial Transplant, 1998. 13(8): p. 1923-5.*
 109. Lindberg, J.S., et al., *Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. J Am Soc Nephrol, 2005. 16(3): p. 800-7.*
 110. Arenas, M.D., et al., *Implementation of 'K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease' after the introduction of cinacalcet*

- in a population of patients on chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant, 2007. 22(6): p. 1639-44.*
111. Palmer, S.C., et al., *Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med, 2013. 10(4): p. e1001436.*
 112. Wetmore, J.B., et al., *A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). Clin J Am Soc Nephrol, 2015. 10(6): p. 1031-40.*
 113. Lucchi, L., et al., *Early initiation of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a three-year clinical experience. Artif Organs, 2011. 35(12): p. 1186-93.*
 114. Block, G.A., et al., *Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. Jama, 2017. 317(2): p. 146-155.*
 115. Uludağ, M., *Kronik Böbrek Hastalıklı Hastalarda Sekonder Hiperparatiroidizm: Tanı, Medikal ve Cerrahi Tedavi. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital, 2016. 50.*
 116. Fukagawa, M., et al., *Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial, 2013. 17(3): p. 247-88.*
 117. Süleymanlar, G., K.A., *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2018. Türk Nefroloji Derneği Yayınları Ankara, 2018.*
 118. Snyder, J.J., et al., *Hemoglobin levels and erythropoietin doses in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in the United States. Journal of the American Society of Nephrology, 2004. 15(1): p. 174-179.*
 119. Besarab, A. and T.A. Golper, *Response of continuous peritoneal dialysis patients to subcutaneous recombinant human erythropoietin differs from that of hemodialysis patients. ASAIO Trans, 1991. 37(3): p. M395-6.*
 120. Weinhandl, E.D., et al., *Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol, 2010. 21(3): p. 499-506.*
 121. Conlon, P.J., et al., *The use of recombinant human erythropoietin in end stage renal disease. Ir J Med Sci, 1993. 162(1): p. 17-9.*
 122. House, A., B. Pham, and D. Page, *Transfusion and recombinant human erythropoietin requirements differ between dialysis modalities. Nephrology, dialysis, transplantation:*

official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 1998. 13(7): p. 1763-1769.

123. Couttenye, M.M., et al., *Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 1996. 11(6): p. 1065-72.
124. Massry, S.G., et al., *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. American Journal of Kidney Diseases, 2003. 42(4 SUPPL. 3).
125. Sprague, S.M., et al., *Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis*. Am J Kidney Dis, 2016. 67(4): p. 559-66.
126. Carmen Sánchez, M., et al., *Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease*. Am J Kidney Dis, 2000. 36(5): p. 953-61.
127. Qi, Q., et al., *Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis*. Am J Kidney Dis, 1995. 26(4): p. 622-31.
128. Wang, M., et al., *Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity*. Am J Kidney Dis, 1995. 26(5): p. 836-44.
129. Moe, S.M., *Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients*. Perit Dial Int, 2004. 24(3): p. 209-16.
130. Carvalho, C., C.M. Alves, and J.M. Frazão, *The role of bone biopsy for the diagnosis of renal osteodystrophy: a short overview and future perspectives*. J Nephrol, 2016. 29(5): p. 617-26.
131. Fernández-Martín, J.L., et al., *Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study*. Nephrol Dial Transplant, 2015. 30(9): p. 1542-51.
132. Lamina, C., et al., *Association of changes in bone mineral parameters with mortality in haemodialysis patients: insights from the ARO cohort*. Nephrol Dial Transplant, 2020. 35(3): p. 478-487.
133. Block, G.A., et al., *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(8): p. 2208-18.

134. Tentori, F., et al., *Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. Am J Kidney Dis, 2008. 52(3): p. 519-30.
135. Magnusson, P., et al., *Different responses of bone alkaline phosphatase isoforms during recombinant insulin-like growth factor-I (IGF-I) and during growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency*. J Bone Miner Res, 1997. 12(2): p. 210-20.
136. Urena, P., et al., *Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 1996. 7(3): p. 506-12.
137. Moe, S.M., *Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients*. Peritoneal dialysis international, 2004. 24(3): p. 209-216.
138. Sherrard, D.J., et al., *The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder*. Kidney Int, 1993. 43(2): p. 436-42.
139. Gal-Moscovici, A. and M.M. Popovtzer, *Parathyroid hormone-independent osteoclastic resorptive bone disease: a new variant of adynamic bone disease in haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2002. 17(4): p. 620-4.
140. Changsirikulchai, S., et al., *Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation*. J Med Assoc Thai, 2000. 83(10): p. 1223-32.
141. Heaf, J.G. and H. Løkkegård, *Parathyroid hormone during maintenance dialysis: influence of low calcium dialysate, plasma albumin and age*. J Nephrol, 1998. 11(4): p. 203-10.
142. Pei, Y., et al., *Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis*. J Bone Miner Res, 1995. 10(1): p. 149-56.
143. N. Dimkovic, D.G.O., *High and low turnover bone disease in patients on chronic peritoneal dialysis*. Nephrol Dial Transplant (2001) 2001. 16 (Suppl 6): p. 114–116.
144. Du, J., et al., *Analysis of the parathyroid function in maintenance hemodialysis patients from Changchun, China*. Chronic Dis Transl Med, 2017. 3(3): p. 181-185.
145. Spasovski, G., *Low turn-over bone disease in patients with chronic renal disease*. Med Pregl, 2007. 60 Suppl 2: p. 21-4.
146. Haris, A., D.J. Sherrard, and G. Hercz, *Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium*. Kidney Int, 2006. 70(5): p. 931-7.

147. Rodriguez-Perez, J.C., et al., *Low turnover bone disease is the more common form of bone disease in CAPD patients*. Adv Perit Dial, 1992. 8: p. 376-80.
148. Torres, A., et al., *Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH*. Kidney Int, 1995. 47(5): p. 1434-42.
149. Couttenye, M.M., et al., *High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population*. Nephrol Dial Transplant, 1997. 12(10): p. 2144-50.
150. Hutchison, A.J., et al., *Renal osteodystrophy in CAPD*. Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis, 1991. 7: p. 237-239.
151. Sánchez, C., et al., *Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study*. Nephrol Dial Transplant, 2004. 19(6): p. 1587-93.
152. de Oliveira, R.A., et al., *Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease*. Kidney Int, 2015. 87(5): p. 1039-45.
153. Brandenburg, V.M. and J. Floege, *Adynamic bone disease-bone and beyond*. NDT Plus, 2008. 1(3): p. 135-47.
154. Messa, P., et al., *Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules*. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 1998. 13(suppl_6): p. 43-48.
155. Andress, D.L., *Adynamic bone in patients with chronic kidney disease*. Kidney Int, 2008. 73(12): p. 1345-54.
156. Billa, V., et al., *High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients*. Peritoneal dialysis international, 2000. 20(3): p. 315-321.
157. Nitta, K., N. Hanafusa, and K. Tsuchiya, *Mineral bone disorders (MBD) in patients on peritoneal dialysis*. Renal Replacement Therapy, 2019. 5(1): p. 4.
158. Rroji, M., et al., *Is residual renal function and better phosphate control in peritoneal dialysis an answer for the lower prevalence of valve calcification compared to hemodialysis patients?* Int Urol Nephrol, 2014. 46(1): p. 175-82.
159. Billa, V., et al., *High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients*. Perit Dial Int, 2000. 20(3): p. 315-21.

160. Cozzolino, M., et al., *Calcium and phosphate handling in peritoneal dialysis*. Contrib Nephrol, 2006. 150: p. 214-225.
161. Patel, T.V. and A.K. Singh, *Role of vitamin D in chronic kidney disease*. Semin Nephrol, 2009. 29(2): p. 113-21.
162. Maung, H.M., et al., *Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D(2)) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a sequential comparison*. Am J Kidney Dis, 2001. 37(3): p. 532-43.
163. Fischer, E.R. and D.C. Harris, *Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism*. Clin Nephrol, 1993. 40(4): p. 216-20.
164. Mazess, R.B. and L. Elangovan, *A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients*. Clin Nephrol, 2003. 59(5): p. 319-25.
165. Liou, H.H., et al., *Comparative effect of oral or intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients*. Miner Electrolyte Metab, 1994. 20(3): p. 97-102.
166. Maung, H.M., et al., *Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D(2)) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a sequential comparison*. Am J Kidney Dis, 2001. 37(3): p. 532-43.
167. Sprague, S.M., et al., *Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism*. Kidney international, 2003. 63(4): p. 1483-1490.
168. Takahashi, F., et al., *A new analog of 1,25-(OH)₂D₃, 19-NOR-1,25-(OH)₂D₂, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content*. Am J Kidney Dis, 1997. 30(1): p. 105-12.
169. Slatopolsky, E., et al., *A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)₂D₂, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia*. Am J Kidney Dis, 1995. 26(5): p. 852-60.
170. Finch, J.L., A.J. Brown, and E. Slatopolsky, *Differential effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ and 19-nor-1,25-dihydroxy-vitamin D₂ on calcium and phosphorus resorption in bone*. J Am Soc Nephrol, 1999. 10(5): p. 980-5.

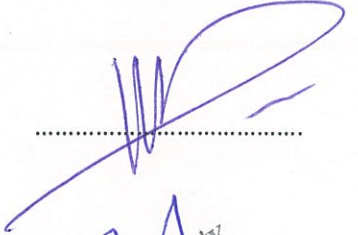
171. Balint, E., C.F. Marshall, and S.M. Sprague, *Effect of the vitamin D analogues paricalcitol and calcitriol on bone mineral in vitro*. Am J Kidney Dis, 2000. 36(4): p. 789-96.
172. Seng, J.J.B., et al., *Prevalence and risk factors for hypercalcemia among non-dialysis patients with chronic kidney disease-mineral and bone disorder*. Int Urol Nephrol, 2018. 50(10): p. 1871-1877.
173. Meric, F., P. Yap, and M.J. Bia, *Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy*. Am J Kidney Dis, 1990. 16(5): p. 459-64.
174. Wang, A.Y., *Calcium balance and negative impact of calcium load in peritoneal dialysis patients*. Perit Dial Int, 2014. 34(4): p. 345-52.
175. Emmett, M., *A comparison of calcium-based phosphorus binders for patients with chronic kidney disease*. Dialysis & transplantation, 2006. 35(5): p. 284-293, 336.
176. Emmett, M., *A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure*. Kidney International, 2004. 66: p. S25-S32.
177. Navaneethan, S.D., et al., *Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials*. Am J Kidney Dis, 2009. 54(4): p. 619-37.
178. Han, N., et al., *Effect of additive calcium administration on FGF23 levels in patients with mild chronic kidney disease treated with calcitriol: a randomized, open-labeled clinical trial*. Ther Clin Risk Manag, 2017. 13: p. 999-1007.
179. Behets, G.J., et al., *Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism*. Kidney Int, 2015. 87(4): p. 846-56.
180. Malluche, H.H., et al., *An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism*. Clin Nephrol, 2008. 69(4): p. 269-78.
181. Diaz-Tocados, J.M., et al., *Calcimimetics maintain bone turnover in uremic rats despite the concomitant decrease in parathyroid hormone concentration*. Kidney Int, 2019. 95(5): p. 1064-1078.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Şeyma SAVAŞ 'a ait "Hemodiyaliz ve periton diyalizine giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda mineral ve kemik bozukluğu gelişiminin karşılaştırılması " adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

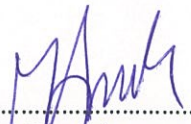
TARİH: 15/06/2020

Danışman: Prof.Dr.Oktay OYMAK


Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. Tes. No: 76146
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Üye: Doç.Dr.Muzaffer KEKLİK

Üye: Doç.Dr.Yasin ŞİMŞEK


Doç. Dr. Yasin ŞİMŞEK
Nefroloji ve Metabolizma Hast. Uzm.
Dip. Tes. No: 117108-80895-107464
Kayseri Şehir Hastanesi