

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA BİRİNCİ YILDA
HİPERPARATİROİDİZM İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER VE HİPERPARATİROİDİ
VARLIĞININ KLİNİK SONLANIMLARA ETKİSİ

Dr. BİNNAZ İĞRET

DANIŞMAN

Prof. Dr. GÜLAY AŞÇI

İZMİR

2024

ÖN SÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sırasında her konuda destek olan ve uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden sürekli olarak istifade ettiğim tezdanışman hocam Prof. Dr. Gülay AŞÇI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir uzman hekim olarak yetişmem için katkı sağlayan, asistanlık sürecim boyunca bana yol gösteren hocalarıma,

Uzmanlık eğitimime başladığımda yanında refakatçi olarak bulunduğum Uzm. Dr. Caner ACAR başta olmak üzere, kendisinin eş kademelerine, bana kattıkları bilgi ve yaptıkları yardımlar nedeniyle önümü aydınlatan insanlara,

Dört yıllık uzmanlık eğitim süresince pek çok güzel anı biriktirdiğim tüm arkadaşlarıma,

Liseden beri iletişimimizin hiçbir zaman kopmadığı, çok sevdiğim canım arkadaşlarım Özlem BAYRAK'a ve Hare ÖZEL'e,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük emeği olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem Zehra İĞRET'e, babam Mehmet İĞRET'e, canım kardeşlerim Nazlıcan İĞRET'e, Mustafa İĞRET'e ve Emir İĞRET'e

Asistanlığımın 3. senesinde tanıdığım, bana her zaman destek olan, tezimi yazarken umutsuzluğa kapıldığım her anda beni cesaretlendiren, bakı nöbeti çıkışı bile tez verilerimi girmemde yardımcı olan, hayatıma sihirli değnek gibi dokunan biricik sevgilim Tutku AKINCI'ya sonsuz teşekkür ederim.

BİNNAZ İĞRET

İZMİR-2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....
İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
TABLOLAR LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Kronik Böbrek Hastalığı.....	2
2.1.1.Kronik Böbrek Hastalığı Tanım ve Epidemiyolojisi.....	2
2.1.1.1.Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı.....	2
2.1.1.2.Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi.....	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi	5
2.1.4.Kronik Böbrek Hastalığı ile İlişkili Mineral ve Kemik Bozukluğu.....	6
2.1.4.1. Paratiroid hormon, Kalsiyum, Fosfor, Fibroblast Growth Factor 23 ve D Vitamini Metabolizması	7
2.2. Hiperparatiroidi.....	11
2.2.1. Sekonder Hiperparatiroidi ve Tedavi Seçenekleri.....	12
2.2.1.1. Sekonder Hiperparatiroidi.....	12
2.2.1.2. Sekonder Hiperparatiroidide Tedavi Seçenekleri.....	12

2.2.2. Tersiyer Hiperparatiroidi ve Tedavi Seçenekleri	13
2.3. KBH Hastalarında Kemik Mineralizasyonu ve Döngüsündeki Anormallikler.....	13
2.4.Son Dönem Böbrek Hastalığında Tedaviler.....	14
2.4.1.Renal Replasman Tedavisi Seçimi.....	15
2.4.1.1. Hemodiyaliz.....	15
2.4.1.2. Periton Diyalizi.....	16
2.5. Renal Transplantasyon.....	16
2.5.1. Renal Transplantasyon Alıcı Adayının Değerlendirilmesi.....	16
2.5.2. Renal Transplantasyona Hazırlık	17
2.6. Renal Transplantasyon Sonrası Persistan Hiperparatiroidi ve Kemik Hastalığı, Kardiyovasküler Hastalık, Mortalite ve Greft Kaybı Üzerine Etkileri.....	20
2.6.1.Persistan Hiperparatiroidi.....	20
2.6.2. Kemik Hastalıkları.....	21
2.6.3. Kardiyovasküler Hastalıkve Mortalite.....	23
2.6.4. Greft Kaybı.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.Hastaların Seçimi.....	23
3.2.İstatistiksel Değerlendirme.....	24
3.3.Araştırmanın Etik Yönü.....	24
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7.KAYNAKLAR.....	40
8.EKLER.....

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; böbrek nakli sonrası 1.yılda persistan hiperparatiroidisi olan hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin retrospektif olarak incelenerek hiperparatiroidiyi etkileyen faktörlerin, klinik sonuçlarının ve tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2014 ve 2021 yılları arasında böbrek nakli olup Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Renal Transplantasyon polikliniğinde takip edilen hastalar çalışmaya alınmış ve verileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Nakil öncesi ve nakil sonrası 1. yıl paratiroid hormon (PTH) düzeyleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza 119 hasta dahil edildi ve nakil öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntülemeleri, ilaç kullanım öyküleri ve klinik sonuçları incelendi.

Bulgular: Hastaların nakil anındaki ortalama yaşı 42.5 ± 11.7 yıl idi. Hastaların cinsiyetine bakıldığında 69'u (%58) erkek iken 50'si (%42) kadın idi. Nakil öncesi 101 kişi (%84.9) hemodiyaliz (HD), 4 kişi (%3.4) periton diyalizi (PD) tedavisi almıştı. 14 kişiye (%11.8) preemtif transplantasyon yapılmıştı. Diyaliz tedavisi alan hastaların ortalama diyaliz süresi 88.9 ± 62.2 ay idi. Hastaların %47.9'unda canlı vericili, %52.1'inde kadaverik transplantasyon uygulanmıştı. Donörlerin ortalama yaşı 48.2 ± 14.1 yıl idi ve %47.9'unu canlı, %52.1'ini kadaverik vericiler oluşturmaktaydı. Hastaların nakil öncesi PTH ortalaması 675 ± 589 pg/ml idi (minimum 38 pg/mL, maksimum 3482 pg/mL). Hastaların nakil öncesi %72.3'ünde serum PTH değeri ≥ 300 pg/mL idi. Nakil öncesi dönemde sinakalset kullanımı %10.1 idi. Böbrek nakli sonrası 1. yılda PTH düzeyi < 70 pg/mL olan hasta oranı sadece %5.9 (n:7) idi. Hastaların %21'inde PTH 70-100 pg/mL arasında idi. Birinci yıl ortanca PTH değeri 168 pg/mL idi. Birinci yıl PTH medyan değerine (168 pg/mL) göre hastalar iki gruba ayrıldı. Hastaların 1. yıldaki kalsiyum değerlerine bakıldığında; kalsiyum < 10.5 mg/dL olan 101 kişi (%84.9), kalsiyum ≥ 10.5 mg/dL olan 18 kişi (%15.1) var idi.

PTH ≥ 168 pg/mL değerine sahip hastalarda nakil anında hasta yaşı daha ileri, nakil öncesi diyaliz süresi daha uzun, donör yaşı daha genç, nakil öncesi PTH değeri daha yüksek, nakil öncesi sinakalset tedavisi alma oranı daha yüksek, nakil öncesi kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü olması daha az saptandı ve aralarında anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0.05$). Hasta

ve donör cinsiyeti, donörün tipi, nakil öncesi paratiroidektomi yapılmış olması ve alıcıda Diabetes Mellitus (DM) varlığı ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

PTH ≥ 168 pg/mL olan grupta 1. yıldaki kreatinin seviyesi, kalsiyum düzeyi, akut rejeksiyon gelişimi, son izlem kreatinin seviyesi, nakil sonrası ilk yılda ve sonrasındaki izlemde sinakalset kullanım oranı, tüm izlem süresi boyunca paratiroid adenomu saptanma oranı ve paratiroidektomi yapılma oranı daha yüksek ve anlamlı saptandı ($p < 0.05$).

PTH medyan düzeyine göre ayrılan 2 grup arasında greft kaybı, 1. yılda ve sonrasındaki izlem süresi boyunca KVH gelişme oranı, 1. yıldan sonraki izlemde osteoporoz gelişimi, hasta kaybı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

PTH < 168 pg/mL olan grupta nakil öncesi paratiroidektomi yapılma oranı daha yüksek bulundu ancak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p = 0.13$). PTH < 168 pg/mL olan grupta ilk yıldaki osteoporoz oranı daha yüksek ve negatif korelasyon saptandı ($p = 0.01$).

Sonuç: Nakil sonrası 1. yılda hiperparatiroidinin nakil öncesi PTH yüksekliğinin; transplantasyon yaşının ileri olması, diyaliz süresinin uzun olması, donör yaşının genç olması, nakil öncesi sinakalset kullanımı ile ilişkili olduğu ve persistan hiperparatiroidili hastalarda da izlem süresi boyunca kreatinin düzeyi daha yüksek, akut rejeksiyon gelişiminin daha fazla, 1. yıldan sonraki izlemde osteoporoz gelişiminin daha yüksek olduğu saptandı. Persistan hiperparatiroidi ile greft kaybı, 1. yılda ve sonrasındaki izlem süresi boyunca KVH gelişme oranı ve hasta kaybı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler:Hiperparatiroidi;Renal Transplantasyon;Paratiroidektomi;Graft kaybı;Mortalite;Osteoporoz.

ABSTRACT

Objective: In this study, the aim was to retrospectively examine the clinical and laboratory parameters of patients with persistent hyperparathyroidism in the first year after kidney transplantation and compare the factors influencing hyperparathyroidism, clinical outcomes, and treatment methods.

Materials and Methods: Patients who underwent kidney transplantation between 2014 and 2021 and were followed at the Renal Transplantation outpatient clinic of Ege University Faculty of Medicine Hospital were included in the study. Patients with pre-transplant and post-transplant 1st-year parathyroid hormone (PTH) levels were included in the study. A total of 119 patients were included, and pre-transplant and post-transplant laboratory results, radiological imaging, medication histories, and clinical outcomes were examined.

Results: The average age of patients at the time of transplantation was 42.5 ± 11.7 years. When looking at the gender distribution, 69 (58%) were male, and 50 (42%) were female. Before transplantation, 101 individuals (84.9%) received hemodialysis (HD), 4 individuals (3.4%) received peritoneal dialysis (PD), and preemptive transplantation was performed in 14 individuals (11.8%). The average duration of dialysis for patients receiving dialysis treatment was 88.9 ± 62.2 months. Living donor transplantation was performed in 47.9% of patients, and cadaveric transplantation was performed in 52.1%. The average age of donors was 48.2 ± 14.1 years, with 47.9% being living donors and 52.1% cadaveric donors. The pre-transplant parathyroid hormone (PTH) average for patients was 675 ± 589 pg/ml (minimum 38 pg/mL, maximum 3482 pg/mL). In 72.3% of patients, serum PTH levels were >300 pg/mL before transplantation. The use of cinacalcet in the pre-transplant period was 10.1%. In the first year after kidney transplantation, the rate of patients with PTH levels <70 pg/mL was only 5.9% (n: 7). 21% of patients had PTH levels between 70-100 pg/mL. The median PTH value in the first year was 168 pg/mL. Patients were divided into two groups based on the median PTH value (168 pg/mL). When looking at the calcium values in the first year, 101 individuals (84.9%) had calcium <10.5 mg/dL, and 18 individuals (15.1%) had calcium ≥ 10.5 mg/dL.

In patients with PTH >168 pg/mL, the age of the patients at the time of transplantation was higher, the pre-transplant dialysis duration was longer, the donor age was younger, the pre-transplant PTH value was higher, the rate of pre-transplant cinacalcet treatment was higher, and the history of cardiovascular disease (CVD) before transplantation was less, and there was a significant relationship among them ($p < 0.05$). There was no significant relationship found between patient and donor gender, donor type, pre-transplant parathyroidectomy, and the presence of Diabetes Mellitus (DM).

In the group with PTH >168 pg/mL, the creatinine level in the first year, calcium level, development of acute rejection, the last follow-up creatinine level, the rate of cinacalcet use in the first year and subsequent follow-ups, the rate of detection of parathyroid adenoma throughout the follow-up period, and the rate of parathyroidectomy were higher and statistically significant ($p < 0.05$).

Between the two groups divided by the median PTH level, there was no significant relationship found in graft loss, the rate of developing CVD during the first year and subsequent follow-ups, development of osteoporosis after the first year, and patient loss.

In the group with PTH <168 pg/mL, the rate of pre-transplant parathyroidectomy was higher, but no significant relationship was found ($p = 0.13$). In the group with PTH <168 pg/mL, a higher rate of osteoporosis in the first year was found, and a negative correlation was detected ($p = 0.01$).

Conclusion: In the first year after kidney transplantation, the elevation of pre-transplant PTH in hyperparathyroidism is associated with older age at transplantation, longer duration of dialysis, younger donor age, and pre-transplant cinacalcet use. It was found that in patients with persistent hyperparathyroidism, creatinine levels were higher, the development of acute rejection was higher, and the risk of osteoporosis after the first year of follow-up was higher. There was no significant relationship between persistent hyperparathyroidism and graft loss, the rate of developing CVD in the first year and subsequent follow-ups, and patient loss.

Keywords: Hyperparathyroidism; Renal Transplantation; Parathyroidectomy; Graft loss; Mortality; Osteoporosis.

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi.....	5
Tablo 2. Hemodiyaliz Endikasyonları.....	15
Tablo 3. Renal Transplantasyon Öncesi Laboratuvar ve Görüntüleme Değerlendirmesi.....	18
Tablo 4. Alıcı ve Donörlerin Bazal Özellikleri.....	24
Tablo 5. Alıcı ve Donör Arasındaki Doku Tipi Uyumu.....	25
Tablo 6. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisinin Dağılımı.....	26
Tablo 7. Nakil Öncesi Biyokimyasal Parametreler.....	26
Tablo 8. Nakil Öncesi Paratiroit Hormon Gruplaması.....	26
Tablo 9. Nakil Öncesi Tedavi ve Cerrahi Değerlendirilmesi.....	27
Tablo 10. Nakil sonrası 6. Ayda Biyokimyasal Parametreler.....	27
Tablo 11. Nakil Sonrası 1. Yılda Kilo ve Biyokimyasal Parametreler.....	28
Tablo 12. Nakil Sonrası 1. Yılda Gelişen Hastalıklar, Görüntülemeler ve Tedavilerin Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 13. Nakil Sonrası 1. Yılda Gelişen Hastalıklar, Görüntülemeler ve Tedavilerin Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 14. Nakil Sonrası 1. Yılda Paratiroit Hormon Değerinin Demografik ve Laboratuvar Verileriyle İlişkisi.....	31
Tablo 15. Nakil Sonrası 1. Yılda Paratiroit Hormon Değerinin 1. Yıl ve Sonrasındaki İzlem Süresi Boyunca Laboratuvar ve Klinik Bulgularla İlişkisi.....	32
Tablo 16. 1. Yıl Paratiroit Hormon ve Kalsiyum Değerlerine Göre Hasta Oranları.....	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	KDIGO 2012 Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri.....	2
Şekil 2.	Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalarının Evrelere Göre Oranları.....	3
Şekil 3.	ABD ve Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı.....	4
Şekil 4.	KDIGO 2012 KılavuzunaGöre Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri.....	5
Şekil 5.	D Vitamini Metabolizması.....	8
Şekil 6.	Renal Transplantasyonda Kontrendikasyonlar.....	17
Şekil 7.	Transplantasyon Öncesi Anamnezve Fizik Muayenede Dikkat Edilmesi GerekenParametreler.....	18

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR: Albümin kreatinin oranı

AER: Albümin atılım hızı

AAES: Amerikan Endokrin Cerrahları Birliği

ALERT: The Assessment of Lescol in Renal Transplantation

APC: Antijen sunumu yapan hücreler

AV: Arteriyovenöz

BSAP: Kemiğe özgü alkalın fosfataz

BTM: Kemik döngüsü belirteçleri

CaSR: Kalsiyum algılama reseptörleri

CREDIT: Chronic Renal Disease In Turkey

CTX: C-telopeptid çapraz bağ

DEXA: Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi

DM: Diabetes Mellitus

DMV: Kemik döngüsü, mineralizasyon ve volümü

DSA: Donör spesifik antikor

FGF23: Fibroblast büyüme faktörü 23

FGFR: FGF reseptörü

GA: Güven aralığı

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
HD: Hemodiyaliz
HLA: Human Leucocyte Antigen
HT: Hipertansiyon
KBH: Kronik böbrek hastalığı
KBH-MKB: Kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozukluğu
KDIGO: Kronik Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi
KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KMY: Kemik mineral yoğunluğu
KVH: Kardiyovasküler hastalık
MHC: Major Histocompatibility Complex
NKF: Ulusal Böbrek Vakfı
PD: Periton diyalizi
PHPT: Persistan hiperparatiroidizm
PRA: Panel reaktif antikor
PTH: Paratiroid hormon
RRT: Renal replasman tedavileri
SDBH: Son dönem böbrek hastalığı
sFRP-4: Secreted frizzled related protein-4
SHPT: Sekonder hiperparatiroidizm
TND: Türk Nefroloji Derneği
THPT: Tersiyer hiperparatiroidizm
USG: Ultrasonografi
VDR: D vitamini reseptör
VFA: Vertebral kırık değerlendirilmesi
VKİ: Vücut kütle indeksi



GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığında artmış paratiroid hormon (PTH) salınımı; fosfatın tutulması, azalmış serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonu, azalmış 1,25-dihidroksivitamin D3 (kalsitriol) konsantrasyonu, artmış fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) konsantrasyonu, paratiroid bezlerinde D vitamini reseptörlerinin, kalsiyum algılama reseptörlerinin (CaSR'ler) ve FGF23 reseptörlerinin azalmasına yanıt olarak ortaya çıkar [1]. Artmış PTH konsantrasyonları, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 60 mL/dk/1.73 m²'nin altına düştüğünde ilk kez belirgin hale gelir, ancak serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları normaldir ve GFH yaklaşık 20 mL/dk/1.73 m²'ye düşene kadar normal aralıklarda kalır [2]. Son dönem böbrek yetmezlikli bazı hastalar, sıklıkla kalsiyum karbonat veya kalsitriol takviyelerinin verilmesiyle açıklanamayan hiperkalsemi ile ilişkilendirilen önemli ölçüde yüksek PTH düzeylerine sahiptir. Bu tersiyer hiperparatiroidizm (THPT) olarak adlandırılır ve kısmen plazma kalsiyum konsantrasyonuna artık uygun bir şekilde yanıt vermeyen otonom PTH salgılama ile şiddetli paratiroid hiperplazisini yansıtmaktadır [3].

Hafif hastalığı olan hastalarda sekonder hiperparatiroidizm (SHPT), böbrek nakli sonrasında daha normal bir GFH'a dönülmesiyle düzelir [4]. Bununla birlikte, transplantasyonu takiben hastaların yaklaşık %8-50'sinde persistan hiperparatiroidizmin (PHPT) ortaya çıktığı bildirilmektedir [5]. Bunun nedeni, hiperparatiroidizm için başlangıç uyarılarının ortadan kaldırılmasına rağmen paratiroid bezlerinde hiperplazi ve adenom oluşumu gibi yapısal değişikliklerin devam etmesidir [6].

Yüksek PTH düzeyleri ve hiperkalsemi, böbrek transplantasyonu hastalarında transplantasyon sonrası morbidite ve mortalitenin artmasıyla ilişkili olan vasküler kalsifikasyonları artırır [7]. Artan PTH, artan greft kaybıyla ilişkilidir. Renal Transplantasyonda Lescol Değerlendirmesi (ALERT) çalışmasından elde edilen verilerin analizi ile, PTH >65 pg/mL olan hastalarda greft kaybında %85'lik bir artış olduğu bildirilmiştir [8].

Kontrolsüz hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi, nakil sonrası kemik hastalığı için risk faktörleridir ve hiperparatiroidizm, kırık riskinin artmasıyla ilişkilidir. 143 böbrek nakli alıcısında yapılan bir çalışmada, nakilden sonraki üç ayda >130 pg/mL PTH düzeyi, beş yıl içinde kırık riskinin 7.5 kat artmasıyla ve ayrıca tüm nedenlere bağlı mortalitede artışla ilişkilendirilmiştir [9].

Transplantasyon sonrası görülen sekonder ve tersiyer hiperparatiroidinin tedavisinde D vitamini, sinakalset, paratiroidektomi kullanılabilir; ancak tedavi seçiminde net bir

görüş yoktur. Yapılan bazı çalışmalar nakil öncesi paratiroidektomiye önerirken bazı çalışmalar nakil sonrası PTH düzeyinin düşeceğini öngördüğü için önermemektedir. Nakil sonrası persistan hiperparatiroidiyi etkileyen faktörler ve hiperparatiroidinin kardiyovasküler hastalık (KVH), greft kaybı, osteoporoz, kırık ve mortalite üzerindeki etkisini ve tedavileri karşılaştıran çalışmalar bulunmakta ancak veriler yetersizdir. Bu nedenle bu yönde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Epidemiyolojisi

2.1.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), nedenine bakılmaksızın üç ay veya daha uzun süredir böbrek hasarı veya azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) varlığı ile tanımlanmakta olup KBH'yi akut böbrek hastalığından ayırmak için hasarın veya fonksiyon azalmasının en az üç ay boyunca devam etmesi gereklidir. Böbrek hasarı, böbrek biyopsisi veya görüntüleme çalışmaları yoluyla tespit edilen veya idrar sedimenti anormallikleri, idrar albümin atılım oranlarında artış gibi belirteçlerdeki patolojik anormallikleri ifade eder. Azalmış böbrek fonksiyonu, genellikle serum kreatinin ve mevcut birkaç denklemden biri kullanılarak GFH azalmasını ifade eder [10]. Kronik Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) 2012 yılı kılavuzuna göre tanı kriterleri Şekil.1'de belirtilmiştir.

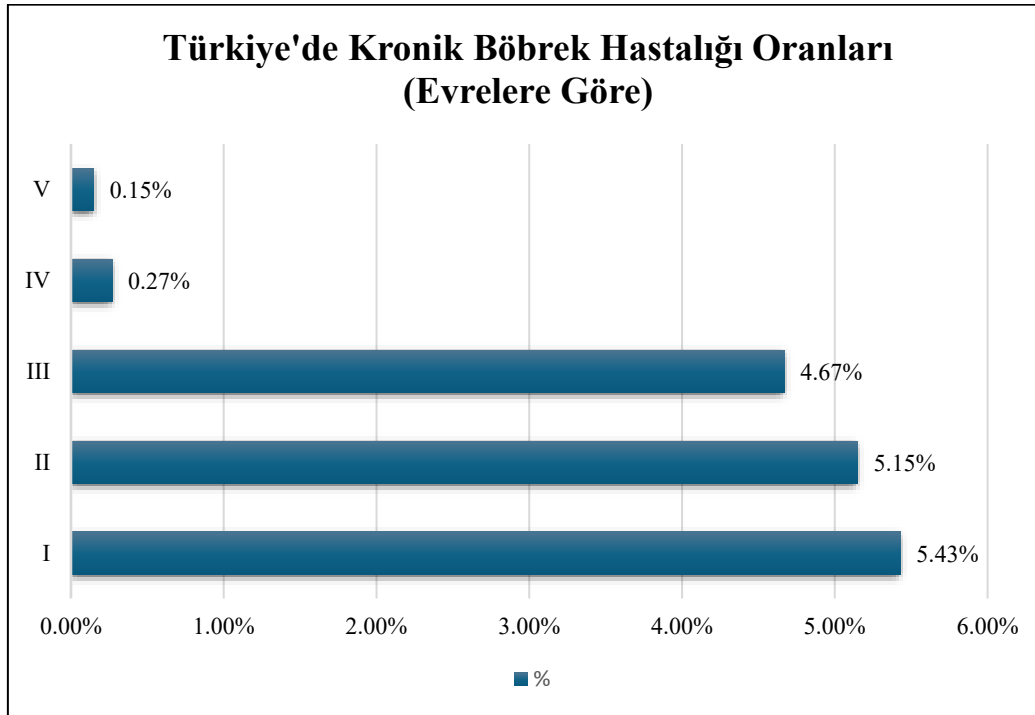
KBH Tanı Kriterleri (herhangi birisinin 3 aydan uzun süre varlığı)	
Böbrek hasar belirteçleri (bir veya daha fazlası)	-Albuminüri (AER \geq 30 mg/24 saat, ACR \geq 30 mg/gr)
	-İdrar sediment patolojileri
	-Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar
	-Histolojik patolojiler
	-Görüntüleme yöntemi ile saptanan patolojiler
	-Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFH	<60 ml/dk/1.73 m ²

Şekil 1. KDIGO 2012 Kılavuzuna Göre Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri

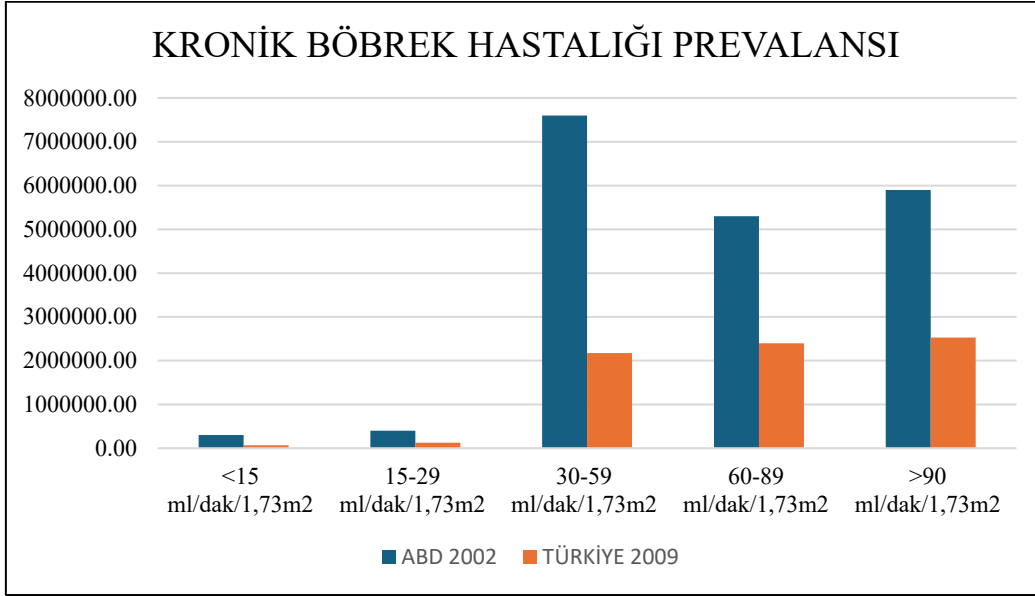
Kısaltmalar: AER: albumin atılım hızı, ACR: albumin kreatinin oranı, GFH: glomerüler filtrasyon hızı

2.1.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı erişkin popülasyonda yaygındır ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH), KVH gelişme riskinin yüksek olması ve ayrıca artmış mortalite riski nedeniyle önlenmesi, erken tanınması ve yönetilmesi gereken önemli bir hastalıktır[11]. KBH erken dönemde genellikle asemptomatik olduğu için sıklıkla geç tanı alır ve dolayısıyla toplumda gerçek prevalansının belirlenmesi zordur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki KBH prevalansı 1999-2006 yılları arasında %11.5'tir ve bu yaklaşık olarak 23 milyon yetişkine karşılık gelmektedir[12]. KBH, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. 2009 yılında Türkiye'de yapılan CREDIT (Chronic Renal Disease In Turkey) çalışması; KBH prevalansının erişkin popülasyonda %15.7 olduğunu göstermektedir (Şekil 2) [13]. 2002 ABD ve 2009 Türkiye verilerine bakıldığında evrelere göre KBH dağılımları Şekil 3'te gösterilmiştir. Her 6-7 yetişkinden birinde farklı evrelerde KBH ve her 20 yetişkinden birinde kritik GFH azalması (<60 mL/dk) vardır. Ayrıca KBH sıklığı kadınlarda erkeklere göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur[13].



Şekil 2. Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalarının Evrelere Göre Oranları



Şekil 3.Amerika Birleşik Devletleri ve Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı birçok faktörün bir araya gelmesine bağlı olarak karmaşık bir yapıya sahiptir ve toplumlar arasında değişkenlik gösterir. En sık nedenler arasında, Diabetes Mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi hastalıklar yer alır. Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre 2021 yılı özet raporu sonucunda ülkemizde hemodiyaliz (HD) programına alınan yeni hastalarda en önde gelen etiyolojik faktör DM’dir ve bunu takip eden diğer nedenler sırasıyla HT, glomerülonefrit, polikistik böbrek hastalığı, kronik piyelonefrit ve amiloidozdur[14].KDIGO 2012 kılavuzuna göre KBH nedenleri Şekil 4’te gösterilmiştir.

	Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar	Primer böbrek hastalıkları
Glomerular hastalıklar	Diabetes mellitus, sistemik otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplazi (amiloidoz dahil)	Diffüz, fokal veya kresentik glomerülonefrit, fokal ve segmental glomeruloskleroz, membranöz nefropati, minimal change hastalığı
Tubulointerstisyel hastalıklar	Sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlar, ürik asit, toksinler, (myeloma)	Üriner enfeksiyonları, taşlar, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülit, trombotik mikroanjyopati, sistemik skleroz	ANCA ilişkili böbreğe sınırlı vaskülit, fibromüsküler displazi
Kistik ve konjenital hastalıklar	Polikistik böbrek hastalığı, Alport sendromu, Fabry hastalığı	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

Şekil 4: 2012 KDIGO Kılavuzuna göre KBH nedenleri

Kısaltmalar: ANCA: Anti nötrofilik sitoplazmik antikor

2.1.3 Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi

KDIGO2012 kılavuzuna göre KBH; GFH'ye göre 5, albüminüriye göre 3 kategoride sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Böbrek hasar belirteçlerinin yokluğunda tek başına G1 ya da G2 kategorisi KBH tanısı koydurmaz(Tablo 1) [10].

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi

GFHEvreleri	GFH (mL/dk/1.73 m ²)	Terimler
G1	≥90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış

G3a	45-59	Hafif ila orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta ila şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği (diyalizle tedavi ediliyorsa D ekle)

Albuminüri

Evreleri	AER (mg/gün)	Terimler
A1	<30	Normal ila hafif artmış
A2	30 ile 300	Orta derecede artmış
A3	>300	Şiddetli artmış

Kısaltmalar: GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, AER:Albumin atılım hızı

2.1.4.Kronik Böbrek Hastalığı ile İlişkili Mineral ve Kemik Bozukluğu

KBH genellikle mineral ve kemik metabolizması bozuklukları ile ilişkilidir ve aşağıdaki üç bileşenden biri veya birkaçının kombinasyonu ile kendini gösterir:

- Kalsiyum, fosfor, PTH, FGF23 ve D vitamini metabolizması anormallikleri
- Kemik döngüsü, mineralizasyonu, hacmi, doğrusal büyümesi veya gücünde anormallikler
- İskelet dışı kalsifikasyon

KDIGO çalışma grubu 2006 yılında bu anormallikleri içeren sistemik bir bozukluğu tanımlamak için kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozukluğu (KBH-MKB) teriminin kullanılmasını önermiştir[15]. Bu anormalliklerin her biri, başta kardiyovasküler komplikasyonlar olmak üzere yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir. KBH-MKB teriminin kullanılmaya başlanmasının ardından, çeşitli klinik uygulama kılavuzları bu sistemik bozukluğun sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan laboratuvar hedefleri ve tedavi yaklaşımları önermiştir."Renal osteodistrofi" terimi artık yalnızca kemik biyopsisine dayalı olarak KBH ile ilişkili kemik morfolojisindeki değişiklikleri tanımlamak için kullanılmaktadır ve KBH-MKB'nin kemik anormalliklerinin yalnızca bir bileşenidir[15, 16].

Kemik biyopsisine dayalı olarak, kemik oluşumu yüksek döngülü, düşük döngülü ve mix tip kemik hastalığı olarak sınıflandırılır. KBH hastalarında anormal derecede düşükten

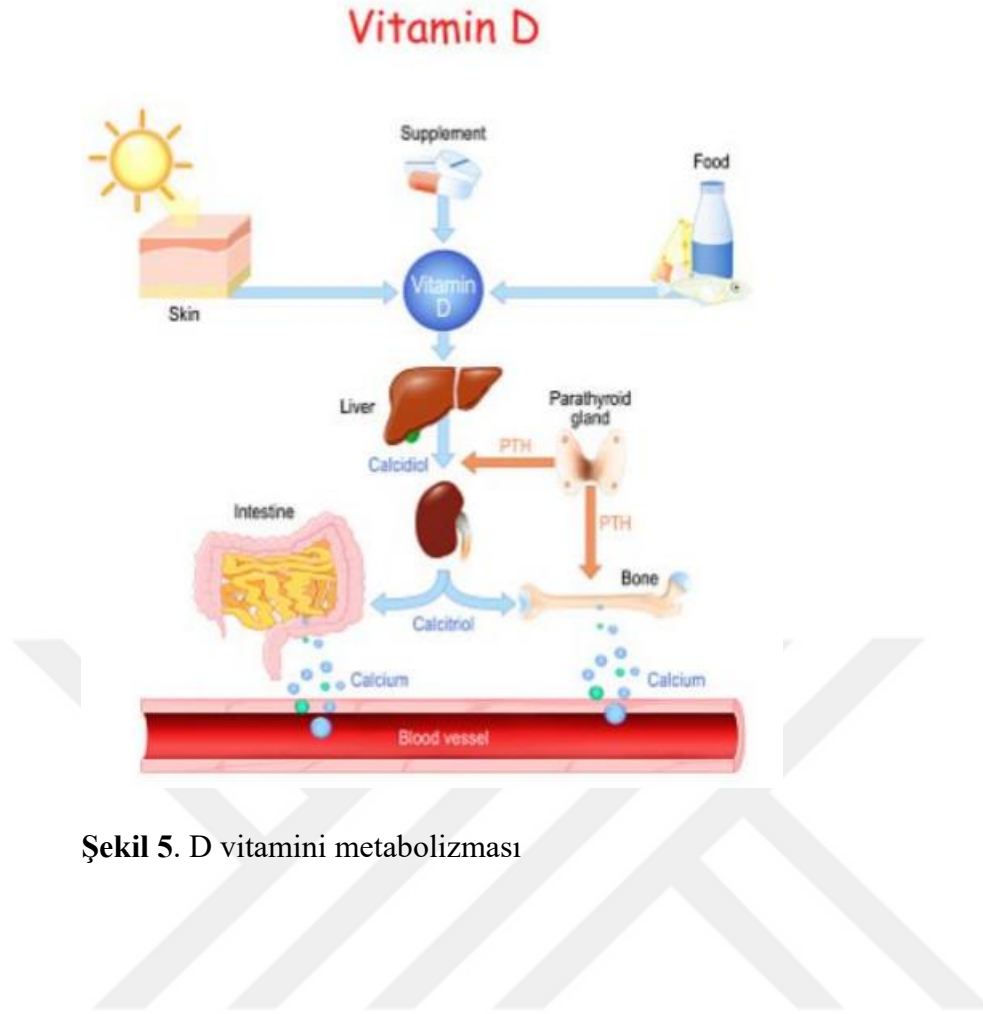
çok yükseğe kadar değişen kemik oluşum oranları görülebilir.KBH-MKB'nin patofizyolojisi karmaşıktır ve böbrek, paratiroid bezleri, kemik, bağırsak ve vasküler sistem arasındaki geri bildirim döngülerini içerir. Bu sistemin ana hedefi, genellikle sistemin diğer bileşenlerindeki anormallikler pahasına kalsiyum ve fosfor dengesinin korunmasıdır[16]. KBH-MKB'nin çoğu unsuru genellikle GFH 40 mL/dk'nın altına düştüğünde ortaya çıkarken, bazı bileşenler KBH'nin seyrinde daha erken dönemde görülebilir ve serum fosfor, kalsiyum, PTH ve D vitamininde klinik olarak saptanabilir anormalliklerin başlamasından önce ortaya çıkabilir [17-22].

2.1.4.1PTH, Kalsiyum, Fosfor, FGF23 ve D Vitamini Metabolizması

D vitamini; karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole, böbrekte de1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşür. Kalsitriol 1,25-dihidroksikolekalsiferolndiğer adıdır. Kalsitriolün görevleri; [23,24]

1. Kalsiyum ve fosfatın barsaktan emilimi
2. PTH ile kemikten kalsiyum ve fosfat mobilizasyonu
3. Kalsiyum ve fosforun idrarla atılmasının azalması
4. PTH sentez ve salınımı

Yukarda anlatılan D vitamini görevleri Şekil5'te gösterilmiştir[25].



Şekil 5. D vitamini metabolizması

Plazma kalsitriol konsantrasyonları genellikle $GFH < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olduğunda normalin altına düşer, ancak daha yüksek GFH'ye sahip bazı hastalarda da düşük konsantrasyonlar bulunmuştur ($< 80 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$)[2]. Total serum kalsiyum konsantrasyonu, KBH seyri sırasında fosfat retansiyonu, kalsitriol konsantrasyonunun azalması ve PTH'nin kemik üzerindeki kalsemik etkilerine direnç nedeniyle azalır. Hipokalsemi KBH hastaları arasında yaygındır ve PTH salgısının artmasına ve anormal kemik yeniden şekillenmesine neden olur. Öte yandan, hiperkalsemi iskelet dışı kalsifikasyonun patogeneğinde rol oynamaktadır. KBH'de pozitif kalsiyum dengesi kalsifikasyonun ilerlemesinde önemli bir faktör olabilir. Bir KBH hayvan modeli, içme suyuna eklenen kalsiyumun serum kalsiyum seviyesinden bağımsız olarak torasik aorta, kalp ve aort kapak kalsifikasyonunda artışa yol açtığını göstermiştir[26]. Hem hipokalsemi hem de hiperkalsemi KBH hastalarında artmış mortalite ile ilişkilidir[27].

Kronik böbrek hastalığında CaSR sayısı hipertrofik paratiroid bezlerinde, özellikle nodüler hipertrofi alanlarında azalabilir[28]. CaSR ekspresyonunun azalması paratiroid dokusunun proliferasyonu ile ilişkili görünmektedir ve her ikisi de artan fosfor ile ilişkili

olabilir[29]. Reseptör sayısındaki değişiklik, PTH salgısının kalsiyum tarafından yetersiz şekilde baskılanmasına yol açarak normal veya hatta yüksek kalsiyum konsantrasyonları ortamında uygunsuz şekilde yüksek PTH konsantrasyonlarına neden olabilir. CaSR'nin paratiroid bezi işlevini düzenlemedeki rolünün doğrudan terapötik etkileri vardır. Kalsimimetik bir ajanın uygulanması, reseptörün hücre dışı kalsiyuma duyarlılığını artırır ve paratiroid bezinden PTH salgılanmasını azaltabilir[30].

Fibroblast büyüme faktörü 23, serum fosfat konsantrasyonlarının kontrolünde önemli rol oynayan dolaşımdaki bir peptittir. FGF23; kalsitriol, diyetle artan fosfat yükü, PTH ve kalsiyuma yanıt olarak kemik osteositleri ve osteoblastlar tarafından salgılanır [31]. KBH'li hastalarda artmış FGF23 konsantrasyonları, azalmış klirens nedeniyle de olabilir [32]. FGF23'ün en önemli işlevi, renal fosfat geri emilimini, kalsitriol üretimini ve intestinal fosfat emilimini azaltarak normal serum fosfat konsantrasyonunu korumaktır. Renal proksimal tübül hücrelerde FGF23, FGF reseptörüne (FGFR) ve onun koreseptörü olan klotho'ya bağlanarak luminal membran sodyum fosfat kotransporter Na/Pi IIa'nın (ve muhtemelen Na/Pi IIc transporter) down regülasyonuna neden olur [33]. Proksimal tübüldeki kotransporterlerin azalması fosfat geri emiliminin azalmasına ve idrarla fosfat atılımının artmasına neden olur. FGF23 ayrıca 1-alfa-hidroksilaz enziminin proksimal tübül ekspresyonunu inhibe ederek böbrek tarafından kalsitriol sentezinin azalmasına neden olur [34]. Böylece, FGF23 doğrudan idrarla fosfat atılımını artırır ve dolaylı olarak kalsitriol üretimini azaltarak intestinal fosfat emilimini azaltır. Her iki hormonal etkinin net etkisi serum fosfat konsantrasyonunu düşürmektir.

Artmış FGF23 seviyeleri, KBH-MKB'nin en erken tespit edilebilen biyolojik belirteçlerinden biri olabilir[21]. KBH hastalarında FGF23 seviyeleri serum kalsiyum, fosfor veya PTH seviyelerindeki değişikliklerden önce artar. Ayrıca, KBH'nin farklı deneysel modelleri PTH'den önce FGF23'te artış olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, genel olarak normal böbrek fonksiyonuna sahip 1000'den fazla yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, PTH düzeylerinin GFH 126 mL/dak/1.73 m²'nin altına düştüğünde artmaya başladığı, FGF23 düzeylerinin ise yalnızca GFH 102 mL/dak/1.73 m²'nin altına düştüğünde artmaya başladığı bulunmuştur[35]. Ayrıca, çalışmada plazma FGF23'ün azalmış plazma 1,25-dihidroksivitamin D3 ve azalmış renal kalsiyum atılımı ile ilişkili olduğu, ancak artmış renal fosfat atılımı ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu veriler, FGF23'ün 1,25-dihidroksivitamin D3 karşı düzenleyici hormon olarak rolünün, en azından böbrek fonksiyonu normal olduğunda, fosfatürik hormon rolünden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Fibroblast büyüme faktörü23 ayrıca paratiroid bezinden PTH salgılanmasını da baskılar [36]. Bununla birlikte, KBH hastalarında yüksek FGF23 konsantrasyonlarına rağmen yüksek PTH konsantrasyonlarının varlığı,paratiroid bezinin yüksek FGF23 konsantrasyonlarına nispeten dirençli hale geldiğini düşündürmektedir [37].

Fibroblast büyüme faktörü23 düzeyleri ayrıca KBH hastalarında KVH ve mortaliteriskinde artış ile ilişkilidir[38, 39]. Klinik ve deneysel çalışmalar, FGF23'ün sol ventrikül hipertrofisine neden olan doğrudan patojenik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir[40]. FGF23 ayrıca,distal tübülde sodyum ve kalsiyum geri Emilimini artırır [41]. Bu etkiler muhtemelen renal sodyum retansiyonuna, aşırı hacim yüklenmesine, hipertansiyona, kalp yetmezliğine ve kardiyak hipertrofiye yol açabilir.

Paratiroid hormon, paratiroid bezi tarafından salgılanan ve kalsiyum, fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan bir hormondur. Polipeptit yapısında olup, disülfid bağı içermeyen, 84 aminoasitlik tek bir polipeptit zincirinden oluşur. PTH sırasıyla pre-pro PTH olarak paratiroid bezindeki salgı granüllerindeki depolardan salgılanır. Yarılanma ömrü 2-5 dk'dır[42]. Serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunun yakından kontrolüne yalnızca PTH aracılık eder ve renal tübül kalsiyum geri Emiliminin ve kemik rezorpsiyonunun uyarılması yoluyla bu iki değerlikli katyonun konsantrasyonunu dar bir aralıkta tutar[43]. PTH ayrıca renal tübül hücrelerde kalsidiolün (25-hidroksivitamin D) kalsitriole dönüşümünü uyarır, böylece intestinal kalsiyum Emilimini ve kemik döngüsünü uyarır. Kalsitriol, kalsemik etkisinin yanı sıra PTH biyosentezi ve paratiroid hücre proliferasyonu üzerinde doğrudan inhibitör etki göstererek PTH salgılanmasını dolaylı olarak inhibe eder [44]. Kalsiyum konsantrasyonundaki değişim, paratiroid hücrelerinin yüzeyinde dimer olarak bulunan son derece hassas bir CaSR tarafından algılanır. Serum iyonize kalsiyumunda küçük bir artışla aktive edildiğinde, kalsiyum-CaSR kompleksi bir veya daha fazla G proteini aracılığıyla ikinci haberciler üzerinden etki ederek sırasıyla PTH salgılanmasını inhibe eder ve renal tübül kalsiyum geri Emilimini azaltır. Tersine, serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunda küçük bir azalma ile reseptörün deaktivasyonunun etkisi, PTH sekresyonunu uyarmak ve kalsiyumun renal tübül geri Emilimini artırmaktır[45].

Fosfat, kalsiyum gibi, hücre dışı iyonik bir haberci görevi görür. Hiperfosfatemi, ekstraselüler kalsiyum, kalsitriol ve FGF23 tarafından düzenlenen aynı paratiroid fonksiyon parametrelerinin birçoğunu modüle eder, yani muhtemelen büyük ölçüde PTH mRNA stabilitesini artırarak ve paratiroid hücre büyümesini teşvik ederek PTH salgılanmasını uyarır[46]. Filtrelenen fosfor yükü yaklaşık 4-8 g/gündür (130-194 mmol/gün). Örneğin, GFH 180 L/gün (125 mL/dk/1.73 m²) ve fosfor konsantrasyonu 4 mg/dL (1.3 mmol/L) ise,

filtrelenen yük 7.2 g/gün olacaktır. Süzülen fosforun yalnızca %5-20'si normal olarak atılır ve çoğu proksimal tübülde yeniden emilir[47].

Renal fosfat atılımının normal fizyolojik düzenlenmesinde kısaca aşağıdaki faktörler söz konusudur:

- Serum fosfat konsantrasyonu- Hiperfosfatemi, filtrelenmiş fosfatın geri emilimine aracılık eden luminal membrandaki sodyum-fosfat kotransporterlerinin baskılanması yoluyla proksimal tübüler fosfat geri emilimini doğrudan azaltabilir.
- Paratiroid hormonu- PTH, sodyum-fosfat kotransporterlerinin aktivitesini azaltarak fosfat atılımını artırır.
- Fosfatoninler- PTH'ye benzer şekilde, FGF23 ve salgılanan frizzled related protein-4 (sFRP-4) gibi fosfatoninler, sodyum-fosfat kotransporterlerinin luminal ekspresyonunu baskılayarak üriner fosfat atılımını artırır[48].

Glomerüler filtrasyon hızındaki akut veya kronik bir azalma başlangıçta fosfat filtrasyonunu ve atılımını azaltacaktır. Bununla birlikte, bu tür hastalarda fosfat dengesi başlangıçta artan PTH ve FGF23 salgısının etkisi altında proksimal fosfat geri emiliminin azaltılmasıyla korunabilir. Ancak GFH 20-25 mL/dk'nın altına düştüğünde, fosfat geri emiliminin maksimum düzeyde baskılandığı düşünülmektedir ve idrarla atılım artık fosfat alımına ayak uyduramayabilir. Bu noktada, filtrelenen yükü artıran ve fosfat dengesini yeniden kuran hiperfosfatemi meydana gelir.

Hiperfosfateminin belki de en önemli sonucu kardiyovasküler sistem üzerinedir çünkü hiperfosfatemi vasküler düz kas hücresinin osteoblastik dönüşümünü uyarır ve kardiyovasküler kalsifikasyona ve arteriyel sertliğe doğrudan katkıda bulunur[49].

2.2 Hiperparatiroidi

Hiperparatiroidizm, PTH'nin paratiroid bezlerinin hiperfonksiyonuna bağlı fazla üretimidir. Temel bulgusu hiperkalsemi olmasına rağmen çoğu hasta asemptomatik seyreder. Kanda seviyesi yükselmiş olan PTH kemiklerdeki kalsiyumu mobilize eder. Yükselen kalsiyumun bir kısmı idrarla atılır, bir kısmı da bazı dokularda birikir. Primer, sekonder, tersiyer olarak 3'e ayrılır[50].

2.2.1. Sekonder Hiperparatiroidi ve Tedavi Seçenekleri

2.2.1.1. Sekonder Hiperparatiroidi

Sekonder hiperparatiroidizm, KBH'nin erken dönemlerinde başlar, böbrek fonksiyonu azaldıkça prevalansı artar ve KBH-MKB'nin önemli bir özelliğidir. GFH>80 mL/dk/1,73 m² olan hastaların yalnızca %12'sinde yüksek PTH düzeyi (kullanılan testin normal üst sınırı olan >65 pg/mL olarak tanımlanır) görülürken, GFH<60 mL/dk/1,73 m² olan hastaların neredeyse %60'ında yüksek PTH düzeyleri görülmüştür[2]. Sekonder hiperparatiroidizm, artmış PTH sekresyonunu başlatan ve sürdüren bir dizi mineral anormalliğine yanıt olarak ortaya çıkar [1]:

- Fosfat retansiyonu
- Serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonunda azalma
- Kalsitriol konsantrasyonunda azalma
- Artmış FGF23 konsantrasyonu
- Paratiroid bezlerinde D vitamini reseptörlerinin (VDR'ler), CaSR'lerin, fibroblast büyüme faktörü reseptörlerinin ve klotho'nun azalmış ekspresyonu

2.2.1.2.Sekonder Hiperparatiroidide Tedavi Seçenekleri

1-Hiperfosfateminin tedavi edilmesi: KDIGO kılavuzuna göre KBH hastalarında, diyet modifikasyonu ile serum fosfat seviyesi normal aralıkta (yani <4.5 mg/dL [1.45 mmol/L]) tutulmaya çalışılmalıdır [16,51]. Fosfat bağlayıcılar yalnızca diyet kısıtlamasına rağmen serum fosfat seviyesi sürekli olarak >5.5 mg/dL yükseldiğinde kullanılmalıdır [51,52].

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ve KDIGO kılavuzları, KBH hastalarında fosfat alımının orta düzeyde kısıtlanmasını (yaklaşık 900 mg/gün) önermektedir.Fosfat bağlayıcılar kalsiyum içeren ve içermeyen olarak sınıflandırılır. Kalsiyum içeren bağlayıcılar arasında kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat bulunur. Başlıca kalsiyum içermeyen bağlayıcılar arasında sevelamer ve lantan bulunur. Diğer ajanlar arasında ferrik sitrat ve sü kroferrik oksihidroksit bulunur. Hepsi fosfatın düşürülmesinde aynı derecede etkilidir[52].

2-Normokalseminin sürdürülmesi:Serum kalsiyumunun <9.5 mg/dL (<2.37 mmol/L) düzeyinde tutulması önemlidir.

3-D vitamini eksikliğinin tedavi edilmesi:Kalsitriol (oral veya intravenöz) ve sentetik D vitamini analoglarının tümü PTH'yi azaltır [53].

4-Kalsimimetikler:CaSR'ler PTH salgılanmasını düzenler. Kalsimimetikler CaSR'nin kalsiyuma duyarlılığını artırır [54], böylece plazma PTH konsantrasyonunu azaltır

ve bunun sonucunda serum kalsiyum ve fosfat seviyelerini düşürür[55]. Yaygın olarak bulunan kalsimimetikler arasında sinakalset (oral) ve etelkalsetide (intravenöz) bulunmaktadır.

5-Paratiroidektomi:Refrakter hiperparatiroidizm, D vitamini türevleri ve kalsimimetiklerle tedaviye rağmen ve önemli hiperfosfatemi veya hiperkalsemiye neden olmadan serum PTH<600 pg/mL seviyelerine düşürülemeyen kalıcı ve ilerleyici yükselmeler olarak tanımlanır. Şiddetli hastalığı olan hastalarda paratiroidektomi gerekebilir[52].

2.2.2. Tersiyer Hiperparatiroidi ve Tedavi Seçenekleri

Son dönem böbrek hastalığı olan bazı hastalarda, genellikle kalsiyum karbonat veya kalsitriol takviyelerinin uygulanmasıyla açıklanamayan hiperkalsemi ile ilişkili olarak belirgin şekilde yüksek PTH konsantrasyonları gelişir. Bu tür hastalar genellikle tıbbi tedavide başarısız olur ve sonuçta paratiroidektomi gerekir. Tersiyer hiperparatiroidizm olarak adlandırılan bu aralıksız hiperparatiroidizm, kısmen plazma kalsiyum konsantrasyonuna artık yeterince yanıt vermeyen otonom PTH salgılanması ile şiddetli paratiroid hiperplazisini yansıtır. Paratiroid dokusunun otonom fonksiyonu, PTH salınımının düzenlenme noktasındaki bir değişiklikten ziyade paratiroid bezi kütleindeki artıştan kaynaklanır[3].

Tersiyer hiperparatiroidizm hastalarında, CaSR ve VDR'lerin ekspresyonunun azalması, artan kalsiyum veya D vitamini analogları ile PTH'nin baskılanmamasına neden olur [56]. KBH hastalarında yüksek fosfat, düşük kalsitriol ve hipokalsemiye bağlı olarak paratiroid hücre büyümesinin uzun süreli uyarılması durumu nodüler hiperplazi ile sonuçlanır. Nodüler paratiroid bezleri, bazı tetikleyici mekanizmaların ortadan kalkmasına rağmen involüsyona uğramaz. Bu durum, KBH hastalarında böbrek naklinden sonra devam edebilen yüksek PTH konsantrasyonları ve hiperkalsemi ile en iyi şekilde gösterilebilir. Tedavi seçenekleri kalsimimetik kullanımı ve paratiroidektomidir.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Hastalarında Kemik Mineralizasyonu ve Döngüsündeki Anormallikler

Renal osteodistrofi, kemik biyopsisi ile değerlendirildiği üzere kemik patolojisini ifade eder[57]. KBH'de kemik hastalığının tanısı ve sınıflandırılması için altın standart kemik biyopsisidir. Bununla birlikte, kemik biyopsisi invaziv ve maliyetli olduğundan, kemik döngüsünün teşhisi ve izlenmesi için çeşitli kemik biyobelirteçleri kullanılmıştır. Ne yazık ki, hepsinin renal kemik hastalığının değerlendirilmesinde sınırlamaları vardır. KDIGO

kılavuzları, serum PTH'nin total veya kemiğe spesifik alkalen fosfataz (BSAP) ile kullanılmasını önermektedir, çünkü bu belirteçlerin yüksek veya düşük seviyeleri altta yatan kemik döngüsü ile ilişkilidir.

KDIGO kemik patolojisini değerlendirmek için üç parametrenin kullanılmasını önermektedir[51]. Bu parametreler; kemik döngüsü, mineralizasyon ve volümü (DMV) içerir. Belirli bir örneği tanımlamak için herhangi bir parametre kombinasyonu kullanılabilir. Renal osteodistrofinin DMV sınıflandırma sistemi, mineralizasyon ve volümün yanı sıra kemik döngüsünün de kemik kalitesine katkılarını vurgulamaya hizmet eder[58]. KBH ile ilişkili başlıca kemik hastalıklarının DMV özellikleri aşağıdaki gibidir:

- **Osteitis fibroza kistika:** Sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle yüksek kemik döngüsü ile karakterizedir.
- **Adinamik kemik hastalığı:** Adinamik kemik hastalığı düşük kemik döngüsü ile karakterizedir. Alüminyum birikimi bu bozukluğa neden olabilese de mevcut vakaların çoğu paratiroid bezlerinin aşırı baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında görülen başlıca kemik lezyonudur. KDIGO tarafından normalin üst sınırının iki ila dokuz katı PTH konsantrasyonlarının hedeflenmesi önerisi göz önüne alındığında, adinamik kemik hastalığı prevalansı muhtemelen azalırken osteitis fibrosa prevalansı artabilir[51].
- **Osteomalazi:** Osteomalazi, anormal mineralizasyon ile birlikte düşük kemik döngüsü ile karakterizedir[59]. Günümüzde nadir görülen osteomalazi, fosfat bağlayıcı olarak alüminyum içeren antiasitlerin kullanıldığı dönemde kemikte alüminyum birikiminden kaynaklanmaktaydı. Alüminyum bazlı fosfat bağlayıcıların terk edilmesi ve diyalizatin hazırlanmasında kullanılan suyun arıtılması için daha etkili tekniklerin kullanılmaya başlanmasıyla osteomalazi insidansı azalmıştır[60].
- **Mikst üremik osteodistrofi:** Mikst üremik osteodistrofi, yüksek veya düşük kemik döngüsü ve anormal mineralizasyon ile karakterizedir.

İlerleyici lezyonlara rağmen, kırıklar ve kemik ağrısı gibi çeşitli kemik bozukluklarına bağlı semptom ve/veya bulgular genellikle hasta diyalize girene kadar ortaya çıkmaz [59]. Bununla birlikte, kemik yeniden şekillenmesindeki subklinik değişiklikler KBH seyriinin erken dönemlerinde başlar. Hem yüksek döngülü hem de düşük döngülü kemik hastalıklarında kemik kalitesindeki değişiklikler, KBH'de kemiğin mekanik yeterliliğinin azalmasına neden

olabilir. Kemik kalitesi, kemiğin yük taşımasını ve kırılmaya direnmesini sağlayan yapısal ve materyal parametrelerini ifade eder [61].

2.4. Son Dönem Böbrek Hastalığında Tedaviler

Son dönem böbrek hastalığı seviyesindeki hastalarda uygulanabilecek renal replasman tedavileri (RRT), HD, periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyondur. Yeterli hazırlık morbiditeyi ve belki de mortaliteyi azaltabileceğinden, sonunda böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duyabilecek hastaları belirlemek önemlidir. Erken teşhis, diyalizin işlevsel bir kronik erişim ile en uygun zamanda başlatılmasını sağlar ve ayrıca diyaliz ihtiyacından önce bir böbrek allogreftinin yerleştirilmesi için aile üyelerinin değerlendirilmesine izin verebilir.

2.4.1. Renal Replasman Tedavisi Seçimi

Böbrek replasman tedavisinin eninde sonunda tıbbi olarak endike olacağı belirlendiğinde, hastaya hemodiyaliz (merkezde veya evde), periton diyalizi (sürekli veya aralıklı modaliteler) ve böbrek transplantasyonunun (canlı veya kadavra donör) avantaj ve dezavantajlarını değerlendirmesi için danışmanlık verilmelidir[62].

Böbrek nakli, SDBH için tercih edilen tedavidir. Başarılı bir böbrek nakli yaşam kalitesini artırır ve idame diyaliz ile karşılaştırıldığında çoğu hasta için ölüm riskini azaltır. Erken transplantasyonu kolaylaştırmak için 2008 Ulusal Böbrek Vakfı (NKF)-KDOQI konferansında erken eğitim ve bir transplantasyon merkezine yönlendirmenin yanı sıra potansiyel canlı donörlerin belirlenmesi önerilmiştir [63]. Canlı donör nakilleri, eğer mevcutsa, minimum gecikmeyle gerçekleştirilme avantajına sahiptir ve böylece preemtif transplantasyona (diyalizden önce transplantasyon) izin verir. Bu tür hastaların, nakilden önce bir süre diyalize girenlere kıyasla daha iyi greft sağ kalımına sahip olduğu görülmektedir[64].

2.4.1.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz için kan dolaşımına erişim gerekmekte olup arteriyovenöz (AV) fistüller, AV greftler ve tünelli hemodiyaliz kateterleri kullanılabilir. HD endikasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir[62, 65].

Tablo 2. Hemodiyaliz endikasyonları

Perikardit- plörit
Üremik ensefalopati
Kanama diyatezi
Dirençli hipervolemi
Dirençli hipertansiyon
Medikal tedaviye yanıtız kalıcı metabolik bozukluklar. (hiperkalemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipokalsemi ve hiperfosfatemi)
Kalıcı mide bulantısı ve kusma
Yetersiz beslenme bulguları
Azalmış dikkat ve bilişsel görev, depresyon (göreceli endikasyon)
Kalıcı kaşıntı (göreceli endikasyon)
Huzursuz bacak sendromu (göreceli endikasyon)

2.4.1.2. Periton Diyalizi

Karın boşluğuna yerleştirilen periton diyalizi kateterleri, yerleştirildikten hemen sonra kullanılabilir [66]. Ancak sıvı sızıntısı riskini en aza indirmek için diyalize başlamadan önce en az 10-14 gün beklemek tercih edilir. Kateter yerleştirildikten sonra 10 günden daha kısa bir süre içinde diyaliz gerekiyorsa, yatar pozisyonda yapılan küçük hacim değişimleri çok az sızıntı riski ile gerçekteştirilebilir.

2.5. Renal Transplantasyon

2.5.1. Renal Transplantasyon Alıcı Adayının Değerlendirilmesi

Böbrek nakli, SDBH olan çoğu hasta için tercih edilen tedavidir. Başarılı bir böbrek nakli yaşam kalitesini artırır, ölüm riskini azaltır ve idame diyaliz ile karşılaştırıldığında hastaların çoğu için daha az maliyetlidir.

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalar genellikle önemli komorbiditelere sahiptir. Böbrek nakli adaylarının, nakil adaylığının yanı sıra perioperatif riski ve nakil sonrası sağkalımı etkileyebilecek eşlik eden hastalıkları tespit etmek ve tedavi etmek için dikkatle değerlendirilmesi önemlidir.

Transplantasyonla ilgilenen ve bilinen bir kontrendikasyonu olmayan hastalar, GFH <30 mL/dk/1.73 m² olduğunda bir transplantasyon programına yönlendirilmelidir[67]. Böbrek fonksiyonunun bu seviyesinde hiçbir böbrek replasmanı şekli endike olmasa da bu erken sevk tam bir değerlendirme ve nakilden önce göreceli kontrendikasyonları gidermek için gerekli olabilecek müdahaleler için yeterli zaman sağlar, ayrıca adaya potansiyel canlı donör seçeneklerini zamanında keşfetme fırsatı verir ve bu da diyalize ihtiyaç duymadan önce nakli kolaylaştırabilir. Nakil için kontrendikasyonlar şekil 6'da gösterilmiştir.

Aktif enfeksiyonlar
Aktif malignite (melanom dışı cilt kanserleri hariç)
Aktif madde kullanım bozukluğu
Reversibl böbrek yetmezliği
Kontrolsüz psikiyatrik hastalık
Belgelenmiş aktif ve devam eden tedaviye uyumsuzluk
Nakil sonrası bir yıldan daha az bir yaşam beklentisi

Şekil 6. Renal transplantasyonda kontrendikasyonlar

Alıcı yaşı tek başına transplantasyon için bir kontrendikasyon değildir. 60 yaş üstü birçok hastaya ve 70 yaş üstü seçilmiş hastalara güvenli bir şekilde ve kabul edilebilir bir uzun vadeli greft fonksiyonu oranıyla nakil yapılmıştır [68,69]. Bazı sistemik durumlar transplantasyon için göreceli kontrendikasyonlardır ve dikkatli değerlendirme ve mümkünse müdahale gerektirir. Bunlar arasında malnütrisyon, primer oksalozis ve transplant allogreftinin ömrünü sınırlayabilecek aktif sistemik hastalıklar (kontROLSÜZ antinötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülitler, sistemik lupus eritematozus veya renal önemi olan monoklonal gammopati) yer almaktadır[70].

2.5.2 Renal Transplantasyona Hazırlık

Nakil öncesi değerlendirmenin amacı, nakilden sonra adayın sağkalımını etkileyebilecek komorbiditeleri belirlemektir. Değerlendirme aynı zamanda naklin teknik olarak mümkün olup olmadığını belirler ve nakil sonrası immünosupresyona rehberlik edebilir. Sağkalımı önemli ölçüde kısaltan komorbiditeler, transplantasyonun sağladığı mutlak sağkalım faydasındaki azalma nedeniyle bir adayı transplantasyon için uygunsuz hale getirebilir.

1-Anamnez ve Fizik Muayene

Anamnez ve fizik muayenede dikkat edilmesi gerekenler Şekil 7’de sıralanmıştır [71]:

Primer hastalık ve nakledilen böbrekte nüks riski
Ailesel böbrek hastalığı öyküsü
Kan ürünü transfüzyon öyküsü
Önceki immünsüpresif tedavi öyküsü
Tıbbi komorbiditeler ve geçirilmiş hastalıklar
Mesane disfonksiyonu öyküsü
Psikiyatrik bozukluk öyküsü
Önceki ameliyat öyküsü
Düzenli olarak kullanılan ilaçlar ve kullanılan immünsüpresifler ile etkileşim varlığı
Bağışıklama geçmişi
Fiziksel aktivite geçmişi
Yeniden nakil adaylarında, önceki greft kaybının nedeni, ilaç uyumu ve önceki nakil komplikasyonları
Beden kitle indeksi
İlerlemiş diş çürüğü ve enfeksiyon belirtilerinin muayenesi
Karotis üfürümleri için oskültasyon
Bilateral femoral ve pedal nabızlarının ve alt ekstremitte bütünlüğünün değerlendirilmesi
Abdominal kitlelerin palpasyonu
Vasküler giriş yeri (diyaliz hastalarında)

Şekil 7. Transplantasyon Öncesi Anamnezve Fizik Muayenede Dikkat Edilmesi Gereken Parametreler

2-Psikiyatrik Değerlendirme

Tüm potansiyel nakil alıcıları, nakil sonrası uyumu ve sonuçları etkileyebilecek davranışsal, sosyal ve/veya finansal sorunları belirlemek için psikososyal değerlendirmeden geçirilmelidir [67].

3-Laboratuvar ve Görüntüleme Testleri ile Değerlendirme

Böbrek nakli değerlendirmesi sırasında rutin olarak bakılan laboratuvar ve görüntüleme testleri Tablo 3'te verilmiştir:

Tablo 3. Renal transplantasyon öncesi laboratuvar ve görüntüleme değerlendirilmesi

Tam kan sayımı
Glukoz, Böbrek fonksiyon testleri, Elektrolit, Karaciğer fonksiyon testleri, Albümin, Metabolik panel, PTH
PT, INR, PTT
Hemoglobin A1c
HCG (Doğurganlık çağındaki kadınlarda)
TİT ve idrar kültürü (idrar yapan hastalarda)
ABO-Rh kan grubu tayini
HLA I ve II antikorları için HLA tiplemesi
CMV IgG/IgM
EBV IgG/IgM
Hepatit B ve C serolojileri
HSV IgG/IgM
HIV serolojisi
VZV IgG/IgM
SARS-CoV-2 PCR
PPD testi veya interferon-gama salınım testi
Coccidioides IgG/IgM
Toksoplazma IgG/IgM
Strongyloides IgG
Histoplasma capsulatum IgG/IgM
Trypanosoma cruzi IgG
Akciğer Grafisi
Abdominal ve pelvik ultrason
Elektrokardiyografi
Ekokardiyografi
Kolonoskopi veya Gaitada gizli kan (45 yaş üstü hastalar için)
Mamografi (40 yaş üstü kadınlar için)
Pap smear veya HPV testi (21 ila 65 yaş arası kadınlar için)
Prostat spesifik antijen ve prostatın parmakla rektal muayenesi (50 yaş üstü erkekler için)
Düşük doz göğüs bilgisayarlı tomografisi (akciğer kanseri riski yüksek 50 ila 80 yaş arası yetişkinler için)

Kısaltmalar: PTH=Paratiroid hormon, PT=Protrombin Zamanı, INR=Internatianol Normalized Ratio, PTT=Parsiyel Tromboplastin Zamanı,hCG=İnsan Koryonik Gonadotropini,TİT=Tam İdrar Tetkiki, HLA=Human Lökosit Antijen, CMV=Sitomegalovirüs,EBV=Ebstein-Barr Virüs, HSV=Herpes SimpleksVirüs, HIV=İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü, VZV=Varisella Zoster Virüs, SARS-CoV-2 PCR=Şiddetli akut solunum yolu sendromu korona virüsü 2Polimeraz Zincir Reaksiyonu,PPD=Safılaştırılmış protein Türevi, HPV=Human Papilloma Virüs

4-İmmünolojik Değerlendirme

a. HLA antijenleri

Alicı ve donörün Human Leucocyte Antigen (HLA)uyumu olması, greft surveyi açısından en önemli faktörlerden birini oluşturmaktadır. MajorHistocompatibility Complex (MHC) genleri yabancı antijenlere karşı üretilenantikorların yapımından sorumlu genlerdir. MHC class 1 genler çekirdekli olan tüm hücrelerde bulunurken, class2 genler antijen sunucu hücrelerin yüzeylerinde bulunurlar. Class 1 genlerin kodladığıpeptitler CD8 T lenfositlere, class 2 genlerin kodladığı peptitlerCD4 T lenfositlere sunum yaparlar. Yabancı antijenlere karşı immün yanıt bumekanizma sayesinde gelişir[72].

HLA genlerinde class 1 için 6 gen lokusu (Majör antijenler A, B, C ve minör antijenler ise E, F, G'dir) bulunmakta olup class 2 için 5 adet gen lokusu (majörantijenler DP, DR, DQ- minör antijenler DM, DO'dur) bulunmaktadır. Class 3 ise kompleman faktörlerini kapsamaktadır. Solid organ nakilleri için HLA-A, HLA-B, HLA-DR daha fazla önem arz etmektedir.

Rejeksiyon alıcının ve donörün HLA'ları arasında uyumsuzluk olduğunda oluşur. T hücre aracılı ve B hücre aracılı immünite gelişebilir ve genellikle rejeksiyon gelişiminde birlikte etkilidir. Donörün antijen sunumu yapan hücreleri (APC) organa ait antijenleri alıcının T helper lenfositlerine sunarsa akut rejeksiyon gelişir ve 'direkt aktivasyon' olarak isimlendirilir. Eğer bunu alıcının APC'leri sunarsa indirekt aktivasyon gelişir ve kronik rejeksiyonlar bu şekilde gelişir. HLA uyumu ile greft ömrü arasında doğru orantı vardır[73,74].

b. Panel Reaktif Antikor

HLA antijenlerine karşı alıcıdaki antikorları gösteren test olup HLA haplotiplerinin nicel ve nitel bir dokümantasyonu yapar. Panel reaktif antikor (PRA) pozitifliği akut rejeksiyonla ilişkilidir[75].

c. Donör Spesifik Antikor

Donör spesifik antikor (DSA), vericinin antijenlerine karşı alıcıda olan HLA antikorlarıdır. Kompleman bağımlı sitotoksikite, akım sitometri ve ELİSA yöntemleriyle elde edilebilir. Antikor aracılı hiperakut rejeksiyon gelişmesinde önemli bir etkidir [76].

d. Cross-Match Testleri

Cross-match testi için kompleman bağımlı sitotoksikite ve akım sitometri testleri kullanılır ve akım sitometri, kompleman bağımlı sitotoksikite testine göre daha duyarlıdır. Bu testler ile nakil sonrası akut rejeksiyon riski öngörülebilir [76].

2.6. Renal Transplantasyon Sonrası Persistan Hiperparatiroidinin Kemik Hastalığı, Kardiyovasküler Hastalık, Mortalite ve Greft Kaybı Üzerine Etkileri

2.6.1. Persistan Hiperparatiroidi

Hafif hastalığı olan hastalarda, sekonder hiperparatiroidizm böbrek naklinden sonra daha normal bir GFH sağlandıkça düzelir [77, 78]. Bununla birlikte, nakil sonrası hastaların yaklaşık %8-50'sinde kalıcı hiperparatiroidizm görüldüğü bildirilmektedir [5,79]. Bunun nedeni, hiperparatiroidizm için ilk uyaranların ortadan kaldırılmasına rağmen paratiroid

bezlerinde hiperplazi ve adenom oluşumu gibi yapısal değişikliklerin devam etmesidir[80, 81].

Nakil alıcısında kalıcı hiperparatiroidizmin klinik belirtileri, KBH'li nakil yapılmamış hastalarda hiperparatiroidizm ile ilişkili olanlardan farklıdır. Nakil alıcısında klinik belirtiler primer hiperparatiroidizme benzer ve PTH böbrek üzerindeki etkilerine bağlı olarak hiperkalsemi ve hipofosfatemide karakterizedir [78]. Buna karşılık, hiperparatiroidizimli KBH'li nakil yapılmamış hastalarda tipik olarak hiperfosfatemide ve hipokalsemi vardır

2.6.2. Kemik Hastalıkları

Böbrek nakli alıcıları, uzun süreli KBH geçmişleri nedeniyle, kalıcı hiperparatiroidizm ve kronik böbrek hastalığının mineral ve kemik bozukluklarına karşı da savunmasızdır. KBH-MKB nedeniyle osteoporozun değerlendirilmesi ve tedavisi daha karmaşık hale gelmektedir. Böbrek nakli alıcılarını etkileyen başlıca kemik hastalıkları osteoporoz ve osteonekrozdur (avasküler nekroz) ve her ikisi de önemli uzun vadeli morbiditeye neden olur[82]. Osteoporoz kırık riskini artırır[82, 83].

Kemik kaybı esas olarak trabeküler kemik kütleindeki azalmadan kaynaklanır, ancak kortikal kemik de etkilenebilir [84, 85]. Bazı kanıtlar periferik kırıkların (eller, ayak bilekleri ve ayakları içeren) daha yaygın olabileceğini düşündürse de, kırıklar periferik veya merkezi yerlerde meydana gelebilir [82, 86].

Böbrek naklinden sonra kemik kaybı öncelikle glukokortikoid ve diğer immünoşüpresif ilaçların kullanımıyla ilişkilidir [87, 88] ancak önceki renal osteodistrofi ile ilişkili değişiklikleri de yansıtabilir. Diğer risk faktörleri arasında hiperparatiroidizm, DM, posttransplant metabolik asidoz ve pankreas nakli yer almaktadır[89,90]. Kalıcı hiperparatiroidizm, böbrek nakli alıcılarında diğer solid organ alıcılarına kıyasla daha yüksek kırık riskine katkıda bulunabilir [91].

Ek risk faktörleri arasında erkeklerde düşük testosteron seviyeleri (glukokortikoidler ve üremide indüklenebilir), genetik yatkınlık, yaşam tarzı faktörleri (örn. sigara ve egzersiz eksikliği) ve örneğin düşük diyet kalsiyum alımı veya aşırı alkol alımı nedeniyle bozulmuş beslenme gibi genel popülasyonda mevcut olanlar yer almaktadır [70]. Nakil olmayan hastalarda olduğu gibi, proton pompası inhibitörlerinin kullanımı da böbrek nakli alıcıları arasında artmış kalça kırığı riski ile ilişkilendirilmiştir [92], ancak böbrek naklinden sonra kemik yoğunluğu üzerindeki etkileri belirsizdir.

Nakilden önceki yıl çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) taraması yapılmayan hastalarda, nakilden sonraki ilk üç ay içinde mümkün olan en kısa sürede DEXA taraması yapılmalıdır.

Mevcut vertebral kırıkların varlığını değerlendirmek için ya lateral radyografilerle ya da DEXA (varsa) kullanarak vertebral kırık değerlendirmesi (VFA) yaparak torasik ve lomber omurganın görüntülemesi yapılmalıdır.

Klinik risk faktörlerinin yanı sıra kırık için nakil sonrası risk faktörlerinin varlığı değerlendirilir [93]. Posttransplant risk faktörleri aşağıdakileri içerir:

- 50 yaş üstü
- Kadın cinsiyeti
- Düşük vücut ağırlığı (<57.6 kg ağırlık veya <20 kg/m² vücut kitle indeksi [VKİ])
- Ailede osteoporoz öyküsü
- Pretransplant düşük enerjiyle gelişen travma kırığı (ayakta dururken yüksekte düşmeye eşdeğer veya daha az travma ile ilişkili)
- Kadaverik donör nakli
- Pretransplant diyabet veya diyabetik nefropatinin neden olduğu son dönem böbrek hastalığı
- Pretransplant diyaliz
- Pretransplant glukokortikoid maruziyeti
- Nakil sonrası glukokortikoid tedavisi

Transplantasyondan iki ila dört hafta sonra veya böbrek allogreft fonksiyonu stabilize olduğunda, serum kalsiyum, fosfat, PTH ve 25-hidroksivitamin D seviyelerinin ölçülmesi önerilmekte olup ayrıca, bazı yazarlar C-telopeptid çapraz bağ (CTX) ve kemiğe özgü alkalın fosfataz (BSAP) dahil olmak üzere kemik döngüsü belirteçlerininin sabahı serum konsantrasyonlarını elde etmektedir [94, 95]. Nakil öncesi ve sonrası ilk değerlendirmelere dayanarak, aşağıdaki hastalar yüksek kırık riskine sahiptir:

- Nakil öncesi düşük enerjili travma kırığı öyküsü veya radyolojik vertebra kırığı kanıtı olan hastalar
- Osteoporozu olan hastalar (T-skoru ≤ -2.5)
- Düşük kemik kütlesi (osteopeni, T-skoru -1.0 ila -2.5 arasında) olan, kırık için bir veya daha fazla klinik risk faktörü bulunan veya idame immünosüpresyon rejiminin bir parçası olarak glukokortikoid alacak hastalar

Yüksek kırık riski taşıdığı belirlenen hastalarda, Kemik mineral yoğunluğunun(KMY) stabilitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için yıllık olarak DEXA, yüksek riskli olmayan grupta 2 yılda bir DEXA takibi yapılmalıdır.

2.6.3. Kardiyovasküler Hastalık ve Mortalite

Kalıcı hiperparatiroidizm artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. ALERT çalışmasından belirlenen 1614 nakil alıcısının çok değişkenli analizinde, PTH değerlerinin >65 pg/mL olması tüm nedenlere bağlı mortalitede artışla ilişkilendirilmiştir [8].

PTH ile ilişkili mortalite artışının altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Yüksek PTH seviyeleri ve hiperkalsemi, böbrek nakli hastalarında artmış posttransplant morbidite ve mortalite ile ilişkili olan vasküler kalsifikasyonları teşvik eder[7].

2.6.4. Greft Kaybı

Artmış PTH, artmış greft kaybı ile ilişkilidir. ALERT çalışmasından elde edilen verilerin analizinde, PTH >65 pg/mL, greft kaybında %85'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir [8]. Hiperparatiroidizmin greft kaybına hangi mekanizma ile katkıdabulunduğu bilinmemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi

Bu çalışmada 2014 ve 2021 yılları arasında nakil olup, Ege Üniversitesi Hastanesi Renal Transplantasyon polikliniğinde takip edilmiş 534 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bunlardan 32 tanesinin nakil sonrası ilk yıl içinde greft kaybı veya exitus olması, 383 hastanın 1. yılda bakılan PTH değerinin olmaması nedeniyle dışlandı. Toplamda 119 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmada nakil öncesi ve nakil sonrası 1. yılında PTH düzeyi bakılan hastalar incelendi. Hastaların nakil öncesi, nakil sonrası 6. ay, 1. yıl ve son izlemdeki boy, kilo, biyokimya değerleri, radyolojik görüntülemeleri, nakil öncesi HD ya da PD almış olması, kronik böbrek hastalığı etyolojisi, diyaliz süresi, eşlik eden komorbiditeler, immunsupresif tedavi, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkileyen ilaç kullanıp/kullanmadığı, paratiroidektomi sıklığı, akut rejeksiyon gelişip/gelişmediği, tüm izlem boyunca KVH, greft kaybı, osteoporoz, kırık gelişip/gelişmediği incelendi. Hastaların ve donörlerin nakil anındaki demografik özellikleri ve alıcıların klinik verileri, biyokimyasal ve radyolojik verileri, poliklinikte tutulan hasta dosyaları ve elektronik hasta dosyaları geriye dönük inceleme

yapılarak ulaşıldı. Laboratuvar verilerinde PTH, kreatinin, albümin, kalsiyum ve fosfor değerleri kaydedildi. Radyolojik görüntülemelerinde paratiroid ultrasonografi (USG) ve/veya sintigrafi ve DEXA sonuçları kaydedildi. Hastaların toplam izlem süreci nakil anından itibaren, ölen hastalarda ölüm tarihi, takibi devam eden hastalarda da son vizit tarihi ele alınarak belirlendi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Nakil sonrası PTH düzeyi değişimini predikte eden değişkenler binary lojistik regresyon analizi ve Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildi. PTH düzeyi ve klinik sonuçları için (greft sağkalımı, hasta sağkalımı) için Cox-regresyon analizi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ve grupların karşılaştırılmasında Statistical Package for the Social Sciences-Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (SPSS®) version 22.0 (IBM®, Armonk, NY) kullanıldı. Karşılaştırmalarda parametrik testlerde student-t test, nonparametrik verilerde Mann Whitney-U testi uygulandı. Kategorik verilerde ki-kare testi kullanıldı. İlişkili parametreler multivariate analize tabi tutuldu. İstatistik analizlerde p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 14.12.2023 tarih, 23-12T/13 onay kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

BULGULAR

Bu çalışmaya 2014 ve 2021 yılları arasında renal transplant olup Ege Üniversitesi Hastanesi Renal Transplantasyon polikliniğinde takip edilmiş toplam 119 hasta dahil edildi. Tüm hastalar arasında minimum yaş 18 iken maksimum yaş 66 idi. Hastaların nakil anındaki ortalama yaşı 42.5 ± 11.7 yıl idi. Hastaların cinsiyetine bakıldığında 69'u (%58) erkek iken 50'sini (%42) kadınlar oluşturmaktaydı. Nakil öncesi 101 kişi (%84.9) HD, 4 kişi PD (%3,4) tedavisi almıştı. 14 kişiye (%11.8) preemtif transplantasyon yapılmıştı. Nakil öncesi diyaliz tedavisi alan hastaların minimum diyaliz süresi 1 ay, maksimum 240 ay, ortalama 88.9 ± 62.2 ay idi. Hastaların %47.9'unda canlı vericili transplantasyon uygulanmıştı. Nakil öncesi DM oranı %6.7; KVH öyküsü %66.4 idi. Çalışmadaki 119 hastanın ve donörlerinin demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo4. Alıcı ve Donörlerin Bazal Özellikleri (n: 119)

Transplant yaşı (yıl) (ort ± SS, min-maks)	42.5±11.7 (18-66)
Cinsiyet K/E (n, %)	50/69 (42/58)
Boy (cm) (ort ± SS, min-maks)	166.5±8.8 (145-188)
Kilo (kg) (ort ± SS, min-maks)	67.1±13.9 (40-110)
Pretransplant hemodiyaliz (n, %)	101 (84.9)
Donör (canlı/kadaverik, (n, %)	57/62 (47.9/52.1)
Donör cinsiyeti K/E (n, %)	53/66 (44.5/55.5)
Pretransplant DM tanısı (n, %)	8 (6.7)
Pretransplant KVH varlığı (n, %)	79 (66.4)
Pretransplant diyaliz süresi (ay) (ort ± SS, min-maks)	88.9±62.2 (1-240)
Donör Yaşı (yıl) (ort ± SS, min-maks)	48.2±14.1 (18-97)

Kısaltmalar: DM=Diabetes Mellitu,s KVH=Kardiyovasküler Hastalık ort.=Ortalama SS=standart Sapma min= Minimum maks= Maksimum K= Kadın E= Erkek

Alıcı ve donör arasındaki uyumsuzluk durumu (mismatch uyum)Tablo5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Alıcı ve Donör Arasındaki Doku Tipi Uyumu

Mismatch	n	%
0	7	5.9
1	8	6.7
2	14	11.8
3	40	33.6
4	30	25.2
5	14	11.8
6	6	5.0

Primer böbrek hastalığı nedeni hastaların %52.1'inde bilinmiyordu; kronik glomerülonefritler ikinci sırada idi (Tablo 6).

Tablo 6. Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojilerinin Dağılımı

Primer Böbrek Hastalığı	n	%
Diyabetik nefropati	8	6.7
Kronik glomerülonefrit	15	12.6
Hereditör Nefritler	10	8.4
Hipertansiyon	7	5.9
Kronik piyelonefrit	14	11.8
Bilinmiyor	62	52.1
Diğer	3	2.5

Hastaların nakil öncesi PTH ortalaması 675 ± 589 pg/mL idi (minimum 38 pg/mL, maksimum 3482 pg/mL). Ortalama kalsiyum değeri 8.4 ± 0.9 mg/dL iken serum fosfor değeri 4.5 ± 1.3 mg/dL idi (Tablo 7). Hastaların nakil öncesi %72.3'ünde serum PTH değeri ≥ 300 pg/mL idi. PTH <150 pg/mL oranı %11.8 idi (Tablo 8).

Tablo7. Nakil Öncesi Biyokimyasal Parametreler

Nakil Öncesi	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Kreatinin (mg/dL)	2.44	13.20	6.13	2.1
PTH (pg/mL)	38	3482	675.5	589.2
Ca (mg/dL)	5.7	10.8	8.47	0.9
P (mg/dL)	2.1	9.2	4.54	1.3
Alb (g/dL)	2.3	4.9	3.87	0.5

Kısaltmalar: PTH=Paratiroid hormon, Ca=Kalsiyum, P: Fosfor, Alb=Albümin

Tablo8. Nakil Öncesi PTH Gruplaması

Nakil Öncesi PTH (pg/mL)	n	%
≤150	14	11.8
150.1-300	19	16.0
≥ 300.1	86	72.3

Kısaltmalar: PTH=Paratiroid hormon

Nakil öncesi kalsimimetik kullanım oranı %10.1; D vitamini kullanım oranı %2.5; paratiroidektomi sıklığı %6.7 idi (Tablo 9).

Tablo9. Nakil Öncesi Tedavi ve Cerrahi Değerlendirilmesi

Nakil Öncesi		n	%
Sinakalset Kullanımı	Yok	107	89.9
	Var	12	10.1
D Vitamini Kullanımı	Yok	116	97.5
	Var	3	2.5
Paratiroidektomi	Yok	111	93.3
	Var	8	6.7

Hastaların nakil sonrası 6.ayda ortalama serum kreatinin değerleri 1.3 ± 0.6 mg/dL iken serum kalsiyum değeri 10.2 ± 0.8 mg/dL; serum fosfor değeri 3.0 ± 0.8 mg/dL idi (Tablo 10).

Tablo 10. Nakil sonrası 6. Ayda Biyokimyasal Parametreler

Nakil Sonrası 6. ay	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Kreatinin (mg/dL)	0.6	4.9	1.3	0.6
Ca (mg/dL)	6.9	12.3	10.2	0.8
P (mg/dL)	1.6	5.5	3.0	0.8
Alb (g/dL)	3.2	5.6	4.5	0.3

Kısaltmalar: Ca=Kalsiyum P: Fosfor Alb=Albümin

Nakil sonrası 1. yıla bakıldığında minimum PTH 6 pg/mL, maksimum 1603 pg/mL, ortalama 263.9 pg/mL, medyan 168 pg/mL idi. Hastaların ortalama kilosu 67.1 kg'dan 70 kg'a yükselmişti. Kreatinin ve PTH'da beklendiği üzere belirgin düşüş, kalsiyumda artış ve fosforda düşüş görüldü. Nakil sonrası 1. yıl verileri Tablo11'de gösterilmiştir.

Tablo11. Nakil Sonrası 1. Yılda Kilo ve Biyokimyasal Parametreler

Nakil Sonrası 12. ay	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Kilo (kg)	117	44	115	70.09	13.70
Üre (mg/dL)	119	15	160	49.60	24.40
Kreatinin (mg/dL)	119	0.5	6.2	1.40	0.84
PTH (pg/mL)	119	6	1603	263.92	280.55
Ca (mg/dL)	119	5.4	13.1	10.13	0.94
P (mg/dL)	119	1.9	5.7	3.19	0.70
Alb(g/dL)	119	3.2	5.3	4.59	0.36

Kısaltmalar: PTH=Parairoithormon Ca=Kalsiyum P: Fosfor Alb=Albümin

Böbrek nakli sonrası 1. yılda PTH düzeyi <70 pg/mL olan hasta oranı sadece %5.9 (n:7) idi. Bu 7 hastanın sadece 2'sinde pretransplant paratiroidektomi öyküsü vardı. Hastaların %21'inde PTH 70-100 pg/mL arasında idi. 1.yıl ortanca PTH değeri 168 pg/mL idi. Nakil sonrası 1.yıl PTH değeri 100'ün üstünde olan hastaların %81.6'sında nakil öncesi PTH değeri \geq 300 pg/mL idi.

Birinci yıl PTH düzeyi ile transplant anındaki hasta yaşı ($r=0.325$, $p<0.001$), diyaliz süresi ($r=0.376$, $p<0.001$) ve nakil öncesi PTH düzeyi ($r:0.515$, $p<0.001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. 1. yıldaki PTH ile 1. yıldaki serum kalsiyumu arasında pozitif korelasyon, ($r=0.401$, $p<0.001$), fosfor arasında negatif korelasyon ($r= -0.362$, $p<0.001$) saptandı. Birinciyıl PTH düzeyi ile hasta kilo, serum kreatinin ve donör yaşı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Birinciyıldaki immüsupresif tedavilere bakıldığında hastaların %71.7'si metilprednizolon, mikofenolat mofetil, takrolimus kombinasyonunu, 2. sıklıkta ise (%10) metilprednizolon, mikofenolat mofetil, siklosporin kombinasyonunu kullanmaktaydı.

Nakil sonrası ilk 1 yılda akut rejeksiyon, yeni DM ve KVH, osteoporoz gelişimi, paratiroid USG ve sintigrafi görüntüleme oranları ve aldıkları tedaviler Tablo 12'de gösterilmiştir. İlk 1 yılda kalsimimetik kullanım oranı %18.5, D vitamini kullanım oranı %14.5 idi. Paratiroid USGve/veya sintigrafi görüntülemesi yapılan hastaların(n: 21) değerlendirmesinde 15 hastada (%68) adenom saptandı.

Tablo12. Nakil Sonrası 1. Yılda Gelişen Hastalıklar, Görüntülemeler veTedavilerin Değerlendirilmesi

Akut rejeksiyon (n, %)	26 (21.8)
DM (n, %)	11 (9.2)
KVH (n, %)	6 (5)
Osteoporoz (n, %)	7 (5.9)
Paratiroid USG (n, %)	18 (15.1)
Paratiroid Sintigrafi (n, %)	21 (17.6)
D Vitamini kullanımı (n, %)	17 (14.3)
Kalsiyum Kullanımı (n, %)	8 (6.7)

Sinakalset Kullanımı (n, %)	22 (18.5)
Bifosfonat Kullanımı (n, %)	1 (0.8)

Kısaltmalar: DM=Diabetes Mellitus KVH=Kardiyovasküler Hastalık USG=Ultrasonografi

Hastaların toplam izlem süresi 5.55 ± 2.30 yıl idi. Son izlemde kalsiyum seviyesi ≥ 10.5 mg/dL olan 18 hasta (%14.2), fosfor seviyesi ≤ 2.5 mg/dL olan 27 hasta (%22.6) vardı.

Posttransplant 1.yıldan sonraki takiplerde osteoporoz oranı %12.6 idi. Kırık sıklığı düşüktü. D vitamini kullanımı %14.3'ten %24.4'e yükselmiş, sinakalset kullanımı %18.5'ten %16.8'e düşmüş, bifosfonat kullanımı %0.8'den %3.4'e yükselmişti. İzlemde 11 hastaya (%9.2) paratiroidektomi operasyonu uygulanmıştı (Tablo 13).

Tablo13. Nakil Sonrası 1. Yılda Sonra Gelişen Hastalıklar, Görüntülemeler ve Tedavilerin Değerlendirilmesi

Değişken	
DM (n, %)	5 (4.2)
KVH (n, %)	6 (5)
Osteoporoz (n, %)	15 (12.6)
Kırık (n, %)	1 (0.8)
Paratiroid USG (n, %)	28 (23.5)
Paratiroid Sintigrafi (n, %)	19 (16)
DEXA (n, %)	37 (31.1)
D Vitamini Kullanımı (n, %)	29 (24.4)
Sinakalset Kullanımı (n, %)	20 (16.8)
Bifosfonat Kullanımı (n, %)	4 (3.4)
Paratiroidektomi (n, %)	11 (9.2)

Kısaltmalar: DM=Diabetes Mellitus KVH=Kardiyovasküler Hastalık USG=Ultrasonografi DEXA:Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi

Birinci yıl PTH medyan değerine (168 pg/mL) göre hastalar iki gruba ayrılıp analiz edildiğinde yüksek PTH değerine sahip hastalarda nakil anında hasta yaşı daha ileri, diyaliz

süresi daha fazla ve donör yaşı daha genç idi. 1. Yılda PTH değeri ortancadan fazla olan hastalarda nakil öncesi PTH değeri daha yüksek, kalsimimetik kullanım oranı daha fazla idi (Tablo14).

Tablo14. Nakil Sonrası 1. Yıldaki Parathormon Değerinin Demografik ve Laboratuvar Verileriyle İlişkisi

	PTH<168 pg/mL (n: 59)	PTH≥168 pg/mL (n: 60)	<i>p</i> değeri
Hasta yaşı(yıl)	38.9 ± 12.9	45.9 ± 9.2	0.005
Erkek cinsiyet (n, %)	33 (56)	36 (60)	0.44
Diyaliz Süresi(ay) (ort. ± SS)	65.3 ± 64.3	109.8 ± 52.5	0.05
Kilo (kg) (ort. ± SS)	66.4 ± 14.3	67.9 ± 13.7	0.88
Donör Yaşı (yıl) (ort. ± SS)	50.3 ±12.8	46.2 ± 15	0.03
Donör Erkek Cinsiyet (n, %)	31 (53)	35 (58)	0.26
Kadaverik Donör (n, %)	21 (36)	41 (68)	0.37
DM varlığı (n, %)	4 (7)	4 (7)	0.96
KVH varlığı (n, %)	43 (73)	36 (60)	0.005
Pretransplant PTH (pg/mL) (ort. ± SS)	435 ± 367	911 ± 668	0.001
Pretransplant Ca (mg/dL) (ort. ± SS)	8.12 ± 0.7	9 ± 0.7	0.88
Pretransplant P (mg/dL) (ort. ± SS)	4.2 ± 1.3	4.8 ± 1.2	0.81
Pretransplant Alb (g/dL) (ort. ± SS)	3.9 ± 0.5	3.7 ± 0.4	0.07
Pretransplant Sinakalset Kullanımı (n, %)	1 (2)	11 (18)	<0.001
Pretransplant D vitamini Kullanımı (n, %)	2 (3)	1 (2)	0.23
Pretransplant Paratiroidektomi (n, %)	5 (8)	3 (5)	0.13

Kısaltmalar: DM=Diabetes Mellitus KVH=Kardiyovasküler Hastalık PTH=Parathormon Ca=Kalsiyum P:

Fosfor Alb=Albümin ort.= Ortalama SS= Standart Sapma

Birinci yıl PTH medyan değerine 168 pg/mL göre hastalar iki gruba ayrılıp analiz edildiğinde PTH ≥168 pg/mL olan grupta 1. yıldaki kreatinin, kalsiyum, akut rejeksiyon gelişimi, sinakalset kullanımı, kalsiyum kullanımı ve saptanan adenom oranı daha yüksek

saptandı. Bifosfonat kullanımı PTH<168 pg/mL olan grupta daha fazlaydı. PTH \geq 168 pg/mL olan grupta 1. yıldan sonraki izlemde sinakalset kullanımı, DEXA görüntülemesi, son izlemdeki kreatinin ve izlem boyunca paratiroidektomi yapılma oranı daha yüksek ve anlamlı bulundu. Diğer faktörler Tablo 15. 'de detaylı olarak gösterilmiş olup, anlamsız bulundu.

Tablo15. Nakil Sonrası 1. Yıldaki Parathormon Değerinin 1. Yıl ve Sonrasındaki İzlem Süresi Boyunca Laboratuvar ve Klinik Bulgularla İlişkisi

	PTH<168 pg/mL (n:59)	PTH \geq 168 pg/mL (n:60)	<i>p</i> değeri
1. Yılda Kreatinin (mg/dL) (ort. \pm SS)	1.2 \pm 0.3	1.5 \pm 1.1	0.002
1. Yılda PTH (pg/mL) (ort. \pm SS)	96.4 \pm 31.6	428.6 \pm 317.5	<0.001
1. Yılda Ca (mg/dL) (ort. \pm SS)	9.2 \pm 0.7	10 \pm 0.9	0.03
1. Yılda P (mg/dL) (ort. \pm SS)	3.3 \pm 0.6	3 \pm 0.7	0.55
1. Yılda albumin (g/dL) (ort. \pm SS)	4.6 \pm 0.3	4.5 \pm 0.3	0.84
1. Yılda akut rejeksiyon gelişimi (n, %)	8 (14)	18 (30)	<0.001
1. Yılda DM Gelişimi (n, %)	4 (7)	7 (12)	0.06
1. Yılda Sinakalset Kullanımı (n, %)	2 (3)	20 (33)	<0.001
1. Yılda D Vitamini Kullanımı (n, %)	4 (7)	7 (12)	0.1
1. Yılda Bifosfonat Kullanımı (n, %)	1 (2)	0 (0)	0.04
1. Yılda Ca Kullanımı (n, %)	6 (10)	2 (3)	0.003
1. Yılda Adenom Saptanması (n, %) (n=21)	0 (0)	15 (71)	0.13
1. Yılda Osteoporoz Gelişimi (n, %)	5 (8)	2 (3)	0.01
1. Yılda KVH Gelişimi (n, %)	2 (3)	4 (7)	0.1
1. Yılda Sonra Paratiroid Adenom (n, %)	0 (0)	19 (84)	0.01
1. Yılda Sonra DEXA Görüntülemesi (n, %)	15 (25)	22 (37)	0.01
1. Yılda Sonraki İzlemde Osteoporoz Gelişimi (n,%)	16 (27)	25 (41)	0.07
1. Yılda Sonraki İzlemde KVH Gelişimi (n, %)	2 (3)	4 (7)	0.09
1. Yılda Sonraki İzlemde DM Gelişimi (n, %)	2 (3)	3 (5)	0.38
1. Yılda Sonraki İzlemde Sinakalset Kullanımı (n, %)	0 (0)	20 (33)	<0.001
1. Yılda Sonraki İzlemde Bifosfonat Kullanımı (n, %)	2 (3)	2 (3)	0.97
1. Yılda Sonraki İzlemde D Vitamini Kullanımı (n, %)	14 (24)	15 (25)	0.1
Posttransplant Paratiroidektomi (n, %)	1 (2)	10 (17)	<0.001
İzlem Süresi(yıl) (ort. \pm SS)	5.5 \pm 2.2	5.5 \pm 2.3	0.9
Son İzlemde P (mg/dL) (ort. \pm SS)	3.4 \pm 0.8	2.8 \pm 0.8	0.9
Son İzlemde Ca (mg/dL) (ort. \pm SS)	9.4 \pm 0.7	9.9 \pm 0.7	0.6
Son İzlemde kreatinin (mg/dL) (ort. \pm SS)	1.3 \pm 0.4	1.91 \pm 1.9	0.001

Hasta Kaybı (n, %)	2(3)	1 (1.6)	0.45
Greft Kaybı (n, %)	3 (5)	1 (1.6)	0.42

Kısaltmalar: PTH=Parathormon Ca=Kalsiyum P: Fosfor Alb=Albümin DM=Diabetes

MellitusKVH=Kardiyovasküler Hastalık DEXA:Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ort.= Ortalama SS= Standart Sapma

Hasta yaşı, donör tipi ve 1. yıl serum kreatinin değerleri ile düzeltilmiş çoklu lojistik regresyon analizinde 1.yıl yüksek PTH için (≥ 168 pg/mL), nakil öncesi diyaliz süresi (HR: 1.014, %95 güven aralığı [GA] 1.006-1.022, $p=0.001$) ve nakil öncesi PTH değeri (HR: 1.003, %95 GA 1.001-1.004, $p<0.001$) bağımsız değişkenler olarak saptandı.

Hastaların 1. yıldaki PTH ve kalsiyum değerlerine bakıldığında PTH <168 pg/mL ve kalsiyum $<10,5$ mg/dL olan 58 kişi (%48.7), PTH <168 pg/mL ve kalsiyum ≥ 10.5 mg/dL olan 1 kişi (%0.8), PTH ≥ 168 mg/dL ve kalsiyum <10.5 mg/dL olan 43 kişi (%36,1), PTH ≥ 168 mg/dL ve kalsiyum ≥ 10.5 mg/dL olan 17 kişi (%14.3) var idi (Tablo 16).

Tablo16. 1. Yıl PTH ve Kalsiyum Değerlerine Göre Hasta Oranları

	PTH <168 pg/mL (n, %)	PTH ≥ 168 mg/dL(n, %)
Ca <10.5 mg/dL (n, %)	58 (48.7)	43(36.1)
Ca ≥ 10.5 mg/dL(n, %)	1(0.8)	17(14.3)

Kısaltmalar: PTH=Parathormon Ca=Kalsiyum

TARTIŞMA

Böbrek nakli sırasında hastaların çoğunda hiperparatiroidizm mevcuttur ve tipik olarak birçok hastada başarılı bir böbrek naklinden sonraki 1 yıl içinde düzelir[77, 96]. Ancak nakil sonrası hastaların yaklaşık %8-50'sinde kalıcı hiperparatiroidizm görüldüğü bildirilmektedir[5, 79]. Bunun nedeni, hiperparatiroidizm için ilk uyaranların ortadan kaldırılmasına rağmen paratiroid bezlerinde hiperplazi ve adenom oluşumu gibi yapısal değişikliklerin devam etmesidir[80,81].KDIGO kılavuzundaki tavsiyeler, nakil sonrası PTH'nin ne kadar süreyle ölçülmesi gerektiği konusunda belirsizdir. Ayrıca nakil sonrası

hiperparatiroidizm tedavisine ilişkin kılavuzlar için sağlanan kanıt kalitesinin düşük olduğunu belirtmekte ve nakil sonrası ilk 12 ayın ötesinde hiperparatiroidizm yönetimi için öneriler sunmamaktadır[51]. Dolayısıyla nakil sonrası hiperparatiroidizm tedavisi genellikle gecikmektedir[97].

Literatürde böbrek naklinden sonra hiperparatiroidizmin uzun vadeli doğal seyri hakkında az sayıda hasta ile veri bulunmaktadır ve böbrek naklinden sonra PTH seviyelerinin potansiyel belirleyicilerini inceleyen, çoğunlukla tedavisine atıfta bulunan az sayıda retrospektif çalışma vardır[98, 99].

Bu çalışmada 2014 ve 2021 yılları arasında nakil olup renal transplantasyon polikliniğinde takip edilmiş, nakil öncesi ve sonrası 1. yıldaki PTH düzeyleri olan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. İlk yılda greft kaybı ya da vefat eden hastalar dahil edilmedi. Hastaların nakil sonrası izleminde persistan hiperparatiroidiyi etkileyen faktörler, persistan hiperparatiroidinin morbidite ve mortalite üzerine etkisi, kullanılan tedavi modalitelerini inceleyerek persistan hiperparatiroidizmi ve mortaliteyi önceden tahmin etme ve bu durumları önlemeye çalışmak amaçlanmıştır. Çalışmamızın bir diğer amacı da merkezimizdeki alıcıların ve donörlerin sosyodemografik özellikleri, alıcıların ek komorbiditeleri, aldıkları immunsupresif tedaviler hakkında genel bilgiler edinmektir.

Çalışmadaki hastaların geneline bakıldığında minimum yaş 18 iken maksimum yaş 66 idi. Hastaların nakil anındaki ortalama yaşı 42.5 ± 11.7 yıl idi. Hastaların cinsiyetine bakıldığında 69'u (%58) erkek iken 50'sini (%42) kadınlar oluşturmaktaydı. Crepeau ve ark.'nın yaptığı çalışmada ve Walkenhorst ve ark.'nın yaptığı çalışmada transplant anındaki alıcıların yaşı ve cinsiyeti ile persistan hiperparatiroidizm arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlenmiştir [79, 100]. Bizim çalışmamızda 1. yıl PTH medyan değerine (168 pg/mL) göre hastalar iki gruba ayrılıp analiz edildiğinde $PTH \geq 168$ pg/mL değerine sahip hastalarda nakil anında hasta yaşı daha ileri idi ve aralarında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p < 0.005$) ancak cinsiyet ile anlamlı bir fark görülmedi ($p = 0.44$).

Nakil öncesi 101 kişi (%84.9) HD, 4 kişi PD (%3.4) tedavisi almıştı. 14 kişiye (%11.8) preemtif transplantasyon yapılmıştı. Nakil öncesi diyaliz tedavisi alan hastaların minimum diyaliz süresi 1 ay, maksimum 240 ay, ortalama 88.9 ± 62.2 ay idi. Crepeau ve ark.'nın yaptığı çalışmada ve Sutton ve ark.'nın yaptığı çalışmada nakil öncesi diyaliz tedavisi alan hasta sayısı ve diyaliz süresi; persistan hiperparatiroidi saptanan hasta grubunda, hiperparatiroidi olmayan gruba göre daha yüksek ve anlamlı saptanmıştır [100, 101]. Bizim çalışmamızda da 1. yıl PTH medyan değerine (168 pg/mL) göre hastalar iki gruba ayrılıp analiz edildiğinde $PTH \geq 168$

pg/mL değerine sahip hastalarda nakil öncesi diyaliz süresi daha uzundu ve pozitif korelasyon saptandı (p=0.05).

Alıcıların kronik böbrek hastalıkları etyolojilerine bakıldığında etyoloji %52.1’inde bilinmiyordu; kronik glomerulonefritler ikinci sırada (%12.6) idi. Wang ve ark.’nın paratiroidektominin nakil öncesi ve sonrası dönemde yapılmasının greft fonksiyonları üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada hastaların geneline bakıldığında KBH etyolojisi arasında glomerulonefritlerin ilk sırada yer aldığı saptanmış [102]. Bizim çalışmamızda çoğu hastanın tanısının bilinmemesi nedeninin hastaların asemptomatik olması nedeniyle hastaneye başvurusunun geç olması ve başvurduğunda böbrek boyutlarının küçüklüğü nedeniyle biyopsi yapılamaması olabileceğini düşünüyoruz.

Nakil öncesi DM oranı %6.7, KVH öyküsü %66.4 idi. Donörlerin ortalama yaşı 48.2 ± 14.1 yıl idi ve %47.9’unu canlı, %52.1’ini kadaverik vericiler oluşturmaktaydı. Okada ve ark.’nın yaptığı nakil sonrası 1. yılda normokalsemik hiperparatiroidili hastaların, hiperparatiroidisi olmayan hastalarla greft kaybı üzerindeki karşılaştırmalı çalışmada donör yaşı hiperparatiroidisi olan hastalarda daha yüksek ve anlamlı bulunurken, donörün canlı ya da kadaverik olmasının gruplar arasında anlamlı olmadığı görülmüş [103]. Walkenhorst ve ark.’nın yaptığı nakil sonrası persistan hiperparatiroidizmi etkileyen faktörleri araştıran çalışmada da donör yaşı ve tipinin hiperparatiroidizmle ilişkili olmadığı bulunmuş [79]. Bizim çalışmamızda ise 1. yıl PTH medyan değerine (168 pg/mL) göre hastalar iki gruba ayrılıp analiz edildiğinde $PTH \geq 168$ pg/mL olan grupta donörler daha gençti ve anlamlı bir ilişki saptandı (p=0.03). Donörün kadaverik olması ile anlamlı bir farklılık görülmedi.

Hastaların nakil öncesi PTH ortalaması 675 ± 589 pg/mL idi (minimum 38 pg/mL, maksimum 3482 pg/mL). Hastaların nakil öncesi %72.3’ünde serum PTH değeri ≥ 300 pg/mL idi. 1. yılda PTH değeri ortancadan fazla olan hastalarda nakil öncesi PTH değeri daha yüksek ve anlamlı bulundu. 1. yıl serum kreatinin değerleri ile düzeltilmiş çoklu lojistik regresyon analizinde 1.yıl yüksek PTH için (≥ 168 pg/mL), nakil öncesi diyaliz süresi (HR: 1.014, %95 GA 1.006-1.022, p=0.001) ve nakil öncesi PTH değeri (HR: 1.003, %95 GA 1.001-1.004, p<0.001) bağımsız değişkenler olarak saptandı. Crepeau ve ark., Sutton ve ark., Walkenhorst ve ark.’nın yaptıkları çalışmalarda da nakil öncesi dönemde PTH yüksekliğinin nakil sonrası hiperparatiroidizm ile ilişkili olduğu bulunmuş [79, 100, 101]. Sekonder hiperparatiroidizm böbrek naklinden sonra daha normal bir GFR sağlandıkça düzelir [77, 78]. Ancak hiperparatiroidizm için ilk uyarıların ortadan kaldırılmasına rağmen paratiroid bezlerinde hiperplazi ve adenom oluşumu gibi yapısal değişikliklerin devam etmesi nedeniyle hiperparatiroidizm persistan olabilir [80, 81].

Çalışmamızda nakil öncesi dönemde sinakalset kullanımı %10.1 idi. 1. yılda PTH değeri ortancadan fazla olan hastalarda sinakalset kullanımı daha fazla ve anlamlı bulundu. Yapılan çalışmalarda da nakil öncesi sinakalset kullanan hastalarda nakil sonrası persistan hiperparatiroidizm olasılığı daha fazla saptanmış [79, 101]. Önceki çalışmalar böbrek nakli sırasında sinakalsetin kesilmesinin nakil sonrasında hiperparatiroidizme neden olabileceğini bildirmiştir [91,104,105]. Sinakalset kullanırken paratiroid hormonu ve fosfatın serum seviyeleri diyaliz tedavisi sırasında iyi kontrol edilmiş, ancak paratiroid büyümesi olan böbrek nakli hastalarında sinakalsetin kesilmesinden sonra aldatıcı olduğu ortaya çıkmıştır[104].

Birinciyılda PTH değeri ortancadan fazla olan hastalarda nakil öncesi KVH öyküsü daha yüksekti ve bunların arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda bununla ilgili veri bulunmamakta olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PTH<168 pg/mL olan grupta nakil öncesi paratiroidektomi yapılma oranı daha yüksek bulundu ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

PTH≥168 pg/mL olan grupta 1. yıldaki kreatinin seviyesi ve ilk yılda akut rejeksiyon gelişim oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Son izlem kreatinin seviyesi de aynı grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Greft kaybına bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Walkenhorst ve ark.'nın yaptığı çalışmada akut rejeksiyon gelişimi ile hiperparatiroidizm arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış. Crepeau ve ark.'nın yaptığı nakil sonrası 1. yılda hiperparatiroidinin greft kaybı üzerindeki etkisini araştıran çalışmada nakil sonrası hiperparatiroidizmi olan hastalarda, nakil sonrası hiperparatiroidizmi olmayanlara kıyasla ölüm dışı nedenli greft kaybı riski 1,6 kat daha yüksek, nakilden 1 yıl sonra paratiroid hormonu ≥300 pg/mL olanlarda bu riskin iki kattan fazla arttığı bulunmuş. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde greft kaybı riskinin arttığı gösterilmiş [106-108]. GFH azalması PTH yükselmesinin doğrudan bir nedeni olduğundan, nakil sonrası yüksek PTH'nin esas olarak düşük GFH'ye mi yoksa paratiroid bezi hiperplazisine mi bağlı olduğunu belirlemek zordur [109]. Ayrıca, hiperparatiroidizm hipertansiyon ile de ilişkilidir [110]. Bu nedenle, yüksek PTH seviyelerinin greft sonuçlarını kötüleştirebileceği birkaç olası mekanizma vardır. Ayrıca, hem PTH hem de FGF23, KBH'de patolojik fibrozisi artırır [111], bu durumun böbrek greftlerini olumsuz etkilediği bilinmektedir.

PTH ≥168 pg/mL olan grupta 1. yıldaki kalsiyum düzeyi daha yüksek bulundu. Hastaların 1. yıldaki kalsiyum değerlerine bakıldığında kalsiyum <10.5 mg/dL olan 101 kişi (%84.9), kalsiyum ≥10.5 mg/dL olan 18 kişi (%15.1) var idi. 1165 nakil alıcısının katıldığı bir çalışmada, herhangi bir nedene bağlı hiperkalsemi prevalansı (total serum kalsiyumunun

>10.5 mg/dL [2.6 mmol/L] olması şeklinde tanımlanmıştır) nakilden sonraki ilk yılda %31 ve nakilden sonraki beş yılda %12 olarak bulunmuştur[78].

PTH \geq 168 pg/mL olan grupta 1. yılda ve sonrasındaki izlem süresi boyunca KVH gelişme oranı daha yüksekti ancak PTH yüksekliği ile KVH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni çalışma grubunun küçüklüğü olabilir. PTH seviyelerinin kalsiyumdan bağımsız olarak kardiyomyositler, vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde paratiroid hormon reseptörleri bulunmuştur, bu da PTH'nin vasküler yapı üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu düşündürmektedir[112,113]. Yüksek PTH seviyelerinin arterlerde yapısal değişikliklere neden olduğu ve onları vazodilatör değişikliklere daha az duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir[114, 115]. Marco ve ark.'nın hemodiyaliz tedavisi alan popülasyonda mineral metabolizmasının kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkisini araştıran çalışmada PTH yüksekliği ile KVH arasındaki korelasyon gösterilmiştir [116].

PTH<168 pg/mL olan grupta ilk yıldaki osteoporoz oranı daha yüksek ve PTH \geq 168 pg/mL olan grup ile osteoporoz arasında negatif korelasyon saptandı. 1. yıldan sonraki izlemde ise PTH \geq 168 pg/mL olan grupta oran daha yüksekti ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Nakil sonrası izlemde sadece 1 hastada kırık gelişti. Böbrek naklinden sonra kemik kaybı öncelikle glukokortikoid ve diğer immünosüpresif ilaçların kullanımıyla ilişkilidir [87, 88] ancak önceki renal osteodistrofi ile ilişkili değişiklikleri de yansıtabilir. Diğer risk faktörleri arasında hiperparatiroidizm, DM, posttransplant metabolik asidoz ve pankreas nakli yer almaktadır [89],[90]. Kalıcı hiperparatiroidizm, böbrek nakli alıcılarında diğer solid organ alıcılarına kıyasla daha yüksek kırık riskine katkıda bulunabilir [91]. Collaud ve ark.'nın yaptığı çalışmada nakil sonrası tersiyer hiperparatiroidisi olan hastalar çalışmaya alınıp paratiroidektomi sonrası, nakil öncesi BMD ölçümü karşılaştırılmış ve paratiroidektomi yapılan hastalarda BMD'de belirgin iyileşme gözlenmiş [117].

PTH>168 pg/mL olan grupta nakil sonrası ilk yılda sinakalset kullanım oranı, düşük olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ve bir yıldan sonraki izlem süresi boyunca da anlamlı olarak daha yüksekti. PTH \geq 168 pg/mL olan grupta tüm izlem süresi boyunca paratiroid adenomu saptanma oranı ve paratiroidektomi yapılma oranı daha yüksek ve anlamlı saptandı. Paratiroidektomi THPT için tek küratif tedavidir. Dream ve ark. paratiroidektomiye, hiperparatiroidizmin medikal tedavisine rağmen şiddetli kemik ağrısı, kırık, kontrolsüz hiperkalsemi ve hiperfosfatemisi ile ilişkili olduğu durumlarda düşünmüşlerdir [118]. Sinakalset, ABD'de 2004 yılından beri SHPT'li SDBH hastaları için onaylanmıştır ve nakil sonrası endikasyon dışı kullanılmaktadır [91, 119], paratiroidektomi oranlarını azaltmakta ve paratiroidektomi için sevki geciktirmektedir [120, 121]. FDA onayının

olmaması ve klinik etkinliğe ilişkin verilerin sınırlı olması nedeniyle endişeler devam etmektedir[122]. İlacın satın alınabilirliği, ilaç yan etkilerinin tolere edilememesi ve medikal tedavinin başarısızlığı cerrahi sevk için diğer hususlardır. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada nakil öncesi veya sonrası paratiroidektominin allogreft fonksiyonunu olumsuz etkilemediği saptanmış [102]. Littbarski ve ark.[123] nakil sonrası erken paratiroidektominin (1 yıl içinde) allogreft fonksiyonunda bozulma için bir risk faktörü olduğunu bulmuştur. Patecki ve ark. [124]GFH'ninparatiroidektomi sonrası ilk 3 ay içinde %25 azaldığını ve daha sonra stabilize olduğunu göstermiştir. Frey ve ark.'nın yaptığı çalışmada da nakil sonrası 1. yılda hiperparatiroidi saptanan hastalarda paratiroidektomi yapılması ve sinakalset kullanımının greft fonksiyonu etkisi üzerindeki etkilerini karşılaştırmış ve paratiroidektominin, ameliyattan 1 yıl sonra veya greftin 5 yıllık sağkalımını önemli ölçüde değiştirdiğini veya iyileştirdiğinisaptamamışlar [125]. Jung ve ark.'nın yaptığı çalışmada da nakil sonrası THPT'li hastalarda paratiroidektomi ve sinakalset tedavisi karşılaştırılmış ve tedaviden bir yıl sonra paratiroidektomili grupta, sinakalset tedavisi alan gruba göre daha düşük ortalama serum kalsiyum düzeyi ve daha düşük PTH düzeyi görülmüş. İki grup arasında rejeksiyon, greft kaybı, kardiyovasküler olaylar, kırık riski veya kemik mineral yoğunluğu değişiklikleri insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış [126]. Böbrek nakilli hastalarda kemik mineral bozukluklarına ilişkin en son KDIGO kılavuzları, laboratuvar değerlendirmelerinin sıklığına ve tedavinin başlatılmasına rehberlik etmek için böbrek fonksiyonuna göre kalsiyum ve PTH yüksekliğinin derecesine odaklanır, ancak THPT'nin net bir tanımını, tedavi edilecek hedef PTH seviyelerini veya optimal tedavi stratejisini içermez[16, 51]. Amerikan Endokrin Cerrahları Birliği'nin (AAES)yakın zamanda yayınlanan kılavuzlarına kadar THPT için açıkça tanımlanmış bir tedavi önerisi yoktu. AAES, THPT'li hastaların nakil sonrası ilk yıl içinde paratiroidektomi için sevk edilmesini önerir ve hiperkalsemik THPT için tercih edilen tedavi olarak paratiroidektomiyi önerir[118]. Sinakalsetin THPT'de serum kalsiyum düzeylerini düşürmede etkili olduğu kanıtlanmış olsa da, PTH'yi referans aralığına düşürmez veya hiperparatiroidi ile ilişkili kemik hastalığını tedavi etmez[97]. Bu nedenle paratiroidektomi kalsiyum ve PTH düzeylerini normalleştirmek ve kemik yoğunluğunu iyileştirmek için en etkili tedavi seçeneğidir[122].

1. yıl PTH medyan değerine iki gruba ayrılan hastalar arasında hasta kaybı açısından anlamlı fark saptanmadı. Yapılan bir çalışmada da hiperparatiroidizm mortalite ile ilişkili bulunmazken [100], yapılan başka bir çalışmada ise anlamlı bulunmuştur [8]. PTH ile ilişkili mortalite artışının altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Yüksek PTH seviyeleri ve

hiperkalsemi, böbrek nakli hastalarında artmış posttransplant morbidite ve mortalite ile ilişkili olan vasküler kalsifikasyonları teşvik eder[7].

SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1) Hastaların nakil anındaki ortalama yaşı 42.5 ± 11.7 yıl idi. Hastaların cinsiyetine bakıldığında 69'u (%58) erkek iken, 50'sini (%42) kadınlar oluşturmaktaydı.
- 2) Böbrek nakli sonrası 1. yılda PTH düzeyi <70 pg/mL olan hasta oranı sadece %5.9 (n:7) idi. Bu 7 hastanın sadece 2'sinde pretransplant paratiroidektomi öyküsü vardı. Hastaların %21'inde PTH 70-100 pg/mL arasında idi. 1.yıl ortanca PTH değeri 168 pg/mL idi. Çalışmamızda 1. yıl PTH medyan değerine (168 pg/mL) göre hastalar iki gruba ayrılıp analiz edildiğinde PTH ≥ 168 pg/mL değerine sahip hastalarda nakil anında hasta yaşı daha ileri idi ve aralarında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p < 0.005$), ancak cinsiyet ile anlamlı bir fark görülmedi ($p = 0.44$).
- 3) Nakil öncesi 101 kişi (%84.9) HD, 4 kişi PD (%3.4) tedavisi almıştı. 14 kişiye (%11.8) preemtif transplantasyon yapılmıştı. Diyaliz tedavisi alan hastaların minimum diyaliz süresi 1 ay, maksimum 240 ay, ortalama 88.9 ± 62.2 ay idi.
- 4) Nakil öncesi diyaliz süresinin daha uzun olması ile PTH yüksekliği ile pozitif korelasyon saptandı ($p = 0.05$).
- 5) Hastaların %47.9'unda canlı vericili, %52.1'inde kadaverik transplantasyon uygulanmıştı. Donörlerin ortalama yaşı 48.2 ± 14.1 yıldır ve %47.9'unu canlı, %52.1'ini kadaverik vericiler oluşturmaktaydı.
- 6) Donör tipi ile hiperparatiroidi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.37$). Donör yaşının daha genç olması ile hiperparatiroidi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p = 0.03$).
- 7) Alıcıların kronik böbrek hastalıkları etiyolojilerine bakıldığında %52.1'inde bilinmiyordu; kronik glomerulonefritler ikinci sırada (%12.6) idi.
- 8) Nakil öncesi DM oranı %6.7; KVH öyküsü %66.4 idi.
- 9) Hastaların nakil öncesi PTH ortalaması 675 ± 589 pg/mL idi (minimum 38 pg/mL, maksimum 3482 pg/mL). Hastaların nakil öncesi %72.3'ünde serum PTH değeri ≥ 300 pg/mL idi.
- 10) Birinci yılda PTH değeri ortancadan fazla olan hastalarda nakil öncesi PTH değeri daha yüksek ve anlamlı bulundu ($p = 0.001$).

- 11) Çalışmamızda nakil öncesi dönemde sinakalset kullanımını %10.1 idi. 1. yılda PTH değeri ortancadan fazla olan hastalarda sinakalset kullanımını daha fazla ve anlamlı bulundu ($p<0.001$).
- 12) Birinciyılda PTH değeri ortancadan az olan hastalarda nakil öncesi KVH öyküsü daha yüksekti ve anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.005$).
- 13) $PTH<168$ pg/mL olan grupta nakil öncesi paratiroidektomi yapılma oranı daha yüksek bulundu ancak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.13$).
- 14) $PTH \geq 168$ pg/mL olan grupta 1. yıldaki kreatinin seviyesi ve ilk yılda akut rejeksiyon gelişim oranı anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$). Son izlem kreatinin seviyesi de aynı grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.001$).
- 15) Greft kaybına bakıldığında PTH medyan düzeyine göre ayrılan 2 grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.42$).
- 16) $PTH \geq 168$ pg/mL olan grupta 1. yıldaki kalsiyum düzeyi daha yüksek bulundu. Hastaların 1. yıldaki PTH ve kalsiyum değerlerine bakıldığında $PTH < 168$ pg/mL ve kalsiyum < 10.5 mg/dL olan 101 kişi (%84.8), kalsiyum ≥ 10.5 mg/dL olan 17 kişi (%14.3) var idi.
- 17) $PTH \geq 168$ pg/mL olan grupta 1. yılda ve sonrasındaki izlem süresi boyunca KVH gelişme oranı daha yüksekti ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla, $p=0.1$, $p=0.09$).
- 18) $PTH < 168$ pg/mL olan grupta ilk yıldaki osteoporoz oranı daha yüksek ve negatif korelasyon saptandı ($p=0.01$). 1. yıldan sonraki izlemde ise $PTH \geq 168$ pg/mL olan grupta oran daha yüksekti ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.07$).
- 19) $PTH > 168$ pg/mL olan grupta nakil sonrası ilk yılda sinakalset kullanım oranı düşük olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ve bir yıldan sonraki izlem süresi boyunca da anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).
- 20) $PTH \geq 168$ pg/mL olan grupta tüm izlem süresi boyunca paratiroid adenomu saptanma oranı ve paratiroidektomi yapılma oranı daha yüksek ve anlamlı saptandı (sırasıyla, $p=0.01$, $p<0.001$).
- 21) Birinci yıl PTH medyan değerine iki gruba ayrılan hastalar arasında hasta kaybı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.45$).
- 22) Literatürde böbrek naklinden sonra hiperparatiroidizmin uzun vadeli doğal seyri hakkında az sayıda hasta ile veri bulunmaktadır ve böbrek naklinden sonra PTH seviyelerinin potansiyel belirleyicilerini inceleyen, çoğunlukla tedavisine atıfta bulunan az sayıda retrospektif çalışma vardır. Çalışmamızda hasta sayısı ve hastaların

bazı verilerinde eksiklik olmasından dolayı, yukarıda bahsedilen sonuçları destekleyici daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- [1] J. Cunningham, F. Locatelli, and M. Rodriguez, "Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, no. 4, pp. 913–921, 2011, doi: 10.2215/CJN.06040710.
- [2] A. Levin *et al.*, "Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease," *Kidney Int.*, vol. 71, no. 1, pp. 31–38, 2007, doi: 10.1038/sj.ki.5002009.
- [3] O. S. Indridason, H. Heath, S. Khosla, D. A. Yohay, and L. D. Quarles, "Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism," *Kidney Int.*, vol. 50, no. 5, pp. 1663–1671, 1996, doi: 10.1038/ki.1996.483.
- [4] J. G. Heaf, "Bone disease after renal transplantation," *Transplantation*, vol. 75, no. 3, pp. 315–325, 2003, doi: 10.1097/01.TP.0000043926.74349.6D.
- [5] P. Messa *et al.*, "Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation," *Kidney Int.*, vol. 54, no. 5, pp. 1704–1713, 1998, doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00142.x.
- [6] F. P. Tillmann, C. Wächtler, A. Hansen, L. C. Rump, and I. Quack, "Vitamin D and cinacalcet administration pre-transplantation predict hypercalcaemic hyperparathyroidism post-transplantation: A case-control study of 355 deceased-donor renal transplant recipients over 3 years," *Transplant. Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 4–9, 2014, doi: 10.1186/s13737-014-0021-5.
- [7] D. Hernández *et al.*, "Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation," *Kidney Int.*, vol. 67, no. 5, pp. 2015–2020, 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00303.x.
- [8] H. Pihlstrøm *et al.*, "Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism," *Transplantation*, vol. 99, no. 2, pp. 351–359, 2015, doi: 10.1097/TP.0000000000000583.

- [9] P. Perrin *et al.*, “Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation,” *Am. J. Transplant.*, vol. 13, no. 10, pp. 2653–2663, 2013, doi: 10.1111/ajt.12425.
- [10] A. Milik and E. Hryniewicz, “On translation of LD, IL and SFC given according to IEC-61131 for hardware synthesis of reconfigurable logic controller,” *IFAC Proc. Vol.*, vol. 19, no. 1, pp. 4477–4483, 2014, doi: 10.3182/20140824-6-za-1003.01333.
- [11] A. S. Levey, A. C. Schoolwerth, N. R. Burrows, D. E. Williams, K. R. Stith, and W. McClellan, “Comprehensive Public Health Strategies for Preventing the Development, Progression, and Complications of CKD: Report of an Expert Panel Convened by the Centers for Disease Control and Prevention,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 53, no. 3, pp. 522–535, Mar. 2009, doi: 10.1053/J.AJKD.2008.11.019.
- [12] A. Dalfó Baqué, “New equation to estimate glomerular filtration rate?,” *FMC Form. Medica Contin. en Aten. Primaria*, vol. 16, no. 9, p. 614, 2009, doi: 10.1016/S1134-2072(09)72753-7.
- [13] G. Süleymanlar *et al.*, “A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey—the CREDIT study,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 26, no. 6, pp. 1862–1871, 2011, doi: 10.1093/ndt/gfq656.
- [14] T. Neph Dial *et al.*, “Özgün Araştırma/Original Investigation Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2015 Yılı Özet Raporu Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Turkish Society of Nephrology Registry 2015 Summary Report,” *Transpl*, vol. 26, no. 2, pp. 154–160, 2017, doi: 10.5262/tndt.2017.1002.04.
- [15] S. Moe *et al.*, “Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO),” *Kidney Int.*, vol. 69, pp. 1945–1953, 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5000414.
- [16] K. I. Supplements, “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.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–59, 2017, doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- [17] M. Jia, “乳鼠心肌提取 HHS Public Access,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 3, pp. 139–148, 2017, doi: 10.1038/ki.2013.271.Early.

- [18] R. C. Pereira, H. Juppner, C. E. Azucena-Serrano, O. Yadin, I. B. Salusky, and K. Wesseling-Perry, "PATTERNS OF FGF-23, DMP1 AND MEPE EXPRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE," *Bone*, vol. 45, no. 6, p. 1161, 2009, doi: 10.1016/J.BONE.2009.08.008.
- [19] Y. Sabbagh *et al.*, "Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 27, no. 8, pp. 1757–1772, Aug. 2012, doi: 10.1002/JBMR.1630.
- [20] R. B. Oliveira *et al.*, "Early Control of PTH and FGF23 in Normophosphatemic CKD Patients: A New Target in CKD-MBD Therapy?," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 5, no. 2, p. 286, 2010, doi: 10.2215/CJN.05420709.
- [21] T. Isakova *et al.*, "FGF23, PTH and Phosphorus Metabolism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort," *Kidney Int.*, vol. 79, no. 12, p. 1370, 2011, doi: 10.1038/KI.2011.47.
- [22] T. Isakova *et al.*, "Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 75, no. 2, p. 235, Feb. 2020, doi: 10.1053/J.AJKD.2019.07.022.
- [23] Y. Solak, Z. Biyik, O. Ozbek, S. Demircioglu, and S. Turk, "Spontaneous Bilateral Humeral Shaft Fracture Due to Severe Renal Osteodystrophia," *Am. J. Med. Sci.*, vol. 342, no. 1, p. 55, Jul. 2011, doi: 10.1097/MAJ.0B013E31820FF98E.
- [24] A. Fournier *et al.*, "Renal Osteodystrophy in Dialysis Patients: Diagnosis and Treatment," 1998, doi: 10.1046/j.1525-1594.1998.06198.x.
- [25] L. A. G. Armas, B. W. Hollis, and R. P. Heaney, "Vitamin D 2 Is Much Less Effective than Vitamin D 3 in Humans," 2004, doi: 10.1210/jc.2004-0360.
- [26] S. M. Moe *et al.*, "R-568 reduces ectopic calcification in a rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD)," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 24, no. 8, pp. 2371–2377, Aug. 2009, doi: 10.1093/NDT/GFP078.
- [27] G. A. Block, T. E. Hulbert-Shearon, N. W. Levin, and F. K. Port, "Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 31, no. 4, pp. 607–617, Apr. 1998, doi: 10.1053/AJKD.1998.V31.PM9531176.
- [28] S. Cañadillas *et al.*, "Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone

- secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 16, no. 7, pp. 2190–2197, 2005, doi: 10.1681/ASN.2004080657.
- [29] S. Yano *et al.*, “Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism,” *Kidney Int.*, vol. 58, no. 5, pp. 1980–1986, Nov. 2000, doi: 10.1111/J.1523-1755.2000.00370.X.
- [30] N. Nagano, “Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: Calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 109, no. 3, pp. 339–365, Mar. 2006, doi: 10.1016/J.PHARMTHERA.2005.06.019.
- [31] S. Liu and L. D. Quarles, “How fibroblast growth factor 23 works,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 18, no. 6, pp. 1637–1647, Jun. 2007, doi: 10.1681/ASN.2007010068.
- [32] Y. Imanishi *et al.*, “FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis,” *Kidney Int.*, vol. 65, no. 5, pp. 1943–1946, May 2004, doi: 10.1111/J.1523-1755.2004.00604.X.
- [33] K. I. Miyamoto, M. Ito, S. Tatsumi, M. Kuwahata, and H. Segawa, “New aspect of renal phosphate reabsorption: the type IIc sodium-dependent phosphate transporter,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 27, no. 5, pp. 503–515, Sep. 2007, doi: 10.1159/000107069.
- [34] H. Saito *et al.*, “Human Fibroblast Growth Factor-23 Mutants Suppress Na⁺-dependent Phosphate Co-transport Activity and 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Production,” *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 4, pp. 2206–2211, Jan. 2003, doi: 10.1074/JBC.M207872200.
- [35] N. A. Dhayat *et al.*, “Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function,” *Kidney Int.*, vol. 90, no. 3, pp. 648–657, Sep. 2016, doi: 10.1016/J.KINT.2016.04.024.
- [36] I. Z. Ben-Dov *et al.*, “The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats,” *J. Clin. Invest.*, vol. 117, no. 12, p. 4003, Dec. 2007, doi: 10.1172/JCI32409.
- [37] R. Canalejo *et al.*, “FGF23 Fails to Inhibit Uremic Parathyroid Glands,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 21, no. 7, p. 1125, Jul. 2010, doi: 10.1681/ASN.2009040427.
- [38] J. J. Scialla *et al.*, “Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 25, no. 2, pp. 349–360, Feb. 2014, doi: 10.1681/ASN.2013050465/-/DCSUPPLEMENTAL.
- [39] T. Isakova *et al.*, “Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage

- Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease,” *JAMA*, vol. 305, no. 23, p. 2432, Jun. 2011, doi: 10.1001/JAMA.2011.826.
- [40] C. Faul *et al.*, “FGF23 induces left ventricular hypertrophy,” *J. Clin. Invest.*, vol. 121, no. 11, p. 4393, Nov. 2011, doi: 10.1172/JCI46122.
- [41] O. Andrukhova *et al.*, “FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure,” *EMBO Mol. Med.*, vol. 6, no. 6, p. 744, 2014, doi: 10.1002/EMMM.201303716.
- [42] C. P. Schmitt *et al.*, “Control of pulsatile and tonic parathyroid hormone secretion by ionized calcium,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 81, no. 12, pp. 4236–4243, Dec. 1996, doi: 10.1210/JCEM.81.12.8954021.
- [43] E. M. Brown, “Four-Parameter Model of the Sigmoidal Relationship between Parathyroid Hormone Release and Extracellular Calcium Concentration in Normal and Abnormal Parathyroid Tissue,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 56, no. 3, pp. 572–581, Mar. 1983, doi: 10.1210/JCEM-56-3-572.
- [44] R. Kumar and J. R. Thompson, “The Regulation of Parathyroid Hormone Secretion and Synthesis,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 22, no. 2, p. 216, Feb. 2011, doi: 10.1681/ASN.2010020186.
- [45] B. Israel Hospital *et al.*, “Calcium-Ion-Sensing Cell-Surface Receptors,” <https://doi.org/10.1056/NEJM199507273330407>, vol. 333, no. 4, pp. 234–240, Jul. 1995, doi: 10.1056/NEJM199507273330407.
- [46] A. Fine, D. Cox, and B. Fontaine, “Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3, no. 12, pp. 1947–1953, 1992, doi: 10.1681/ASN.V3121947.
- [47] H. Murer, “Homer Smith Award. Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 2, no. 12, pp. 1649–1665, Jun. 1992, doi: 10.1681/ASN.V2121649.
- [48] H. Murer, M. Lötscher, B. Kaissling, M. Levi, S. A. Kempson, and J. Biber, “Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: Molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation,” *Kidney Int.*, vol. 49, no. 6, pp. 1769–1773, Jun. 1996, doi: 10.1038/KI.1996.264.
- [49] N. J. Paloyan and C. M. Giachelli, “A current understanding of vascular calcification in

- CKD,” *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.*, vol. 307, no. 8, p. F891, Oct. 2014, doi: 10.1152/AJPRENAL.00163.2014.
- [50] “Rubin’s Pathology: Mechanisms of Human Disease, 8e | Medical Education | Health Library.” <https://meded.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2766> (accessed Dec. 03, 2023).
- [51] A. M. Cusumano, “KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD),” *Kidney Int. Suppl.*, vol. 31, no. 113, pp. 49–55, 2009, doi: 10.1038/KI.2009.188.
- [52] T. Sakaguchi and T. Akizawa, “K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in CKD,” *Clin. Calcium*, vol. 14, no. 9, pp. 9–14, 2004.
- [53] M. Teng, M. Wolf, E. Lowrie, N. Ofsthun, J. M. Lazarus, and R. Thadhani, “Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy,” <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022536>, vol. 349, no. 5, pp. 446–456, Jul. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa022536.
- [54] E. F. Nemeth and S. A. Bennett, “Tricking the parathyroid gland with novel calcimimetic agents,” *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 13, no. 8, pp. 1923–1925, 1998, doi: 10.1093/NDT/13.8.1923.
- [55] S. M. Moe *et al.*, “Achieving NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl,” *Kidney Int.*, vol. 67, no. 2, pp. 760–771, Feb. 2005, doi: 10.1111/J.1523-1755.2005.67139.X.
- [56] T. Grzela *et al.*, “The calcium-sensing receptor and vitamin D receptor expression in tertiary hyperparathyroidism,” *Int. J. Mol. Med.*, vol. 17, no. 5, pp. 779–783, May 2006, doi: 10.3892/IJMM.17.5.779/HTML.
- [57] R. N. Moorthi and S. M. Moe, “CKD–Mineral and Bone Disorder: Core Curriculum 2011,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 58, no. 6, p. 1022, Dec. 2011, doi: 10.1053/J.AJKD.2011.08.009.
- [58] S. A. Bakkaloglu *et al.*, “Value of the New Bone Classification System in Pediatric Renal Osteodystrophy,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 5, no. 10, p. 1860, Oct. 2010, doi: 10.2215/CJN.01330210.
- [59] F. Ranklin, H. E. Pstein, K. Eith, A. H. Ruska, and L. T. Eitelbaum, “Renal

- Osteodystrophy,” <https://doi.org/10.1056/NEJM199507203330307>, vol. 333, no. 3, Jul. 1995, doi: 10.1056/NEJM199507203330307.
- [60] G. Eknoyan, A. Levin, and N. W. Levin, “Bone metabolism and disease in chronic kidney disease,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 42, pp. 1–201, Oct. 2003, doi: 10.1016/S0272-6386(03)00905-3.
- [61] D. Felsenberg and S. Boonen, “The bone quality framework: Determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management,” *Clin. Ther.*, vol. 27, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2005, doi: 10.1016/J.CLINTHERA.2004.12.020.
- [62] “Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 48, no. SUPPL. 1, pp. S2–S90, Jul. 2006, doi: 10.1053/J.AJKD.2006.03.051.
- [63] M. Abecassis *et al.*, “Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) Conference,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3, no. 2, p. 471, Mar. 2008, doi: 10.2215/CJN.05021107.
- [64] K. Evin, C. M. Ange, A. M. J. Offe, and A. I. F. Eldman, “Effect of the Use or Nonuse of Long-Term Dialysis on the Subsequent Survival of Renal Transplants from Living Donors,” <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441004>, vol. 344, no. 10, pp. 726–731, Mar. 2001, doi: 10.1056/NEJM200103083441004.
- [65] M. Rocco *et al.*, “KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 66, no. 5, pp. 884–930, Nov. 2015, doi: 10.1053/J.AJKD.2015.07.015.
- [66] A. Ghaffari, “Urgent-Start Peritoneal Dialysis: A Quality Improvement Report,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 59, no. 3, pp. 400–408, Mar. 2012, doi: 10.1053/J.AJKD.2011.08.034.
- [67] S. J. Chadban *et al.*, “KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation,” *Transplantation*, vol. 104, no. 4, pp. S11–S103, Apr. 2020, doi: 10.1097/TP.00000000000003136.
- [68] C. A. Vivas *et al.*, “RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENTS 65 YEARS OLD OR OLDER,” *J. Urol.*, vol. 147, no. 4, p. 990, 1992, doi: 10.1016/S0022-

5347(17)37443-8.

- [69] J. S. Tapson, R. S. C. Rodger, H. Mansy, R. W. Elliott, M. K. Ward, and R. Wilkinson, "Renal replacement therapy in patients aged over 60 years.," *Postgrad. Med. J.*, vol. 63, no. 746, p. 1071, 1987, doi: 10.1136/PGMJ.63.746.1071.
- [70] D. Abramowicz *et al.*, "European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 30, no. 11, pp. 1790–1797, Nov. 2015, doi: 10.1093/NDT/GFU216.
- [71] S. Bunnapradist and G. M. Danovitch, "Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 50, no. 5, pp. 890–898, Nov. 2007, doi: 10.1053/J.AJKD.2007.08.010.
- [72] J. Chinen and R. H. Buckley, "Transplantation immunology: Solid Organ and bone marrow," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, no. 2 Suppl 2, p. S324, Feb. 2010, doi: 10.1016/J.JACI.2009.11.014.
- [73] P. Aul *et al.*, "High Survival Rates of Kidney Transplants from Spousal and Living Unrelated Donors," <https://doi.org/10.1056/NEJM199508103330601>, vol. 333, no. 6, pp. 333–336, Aug. 1995, doi: 10.1056/NEJM199508103330601.
- [74] G. Opelz, B. Döhler, D. Middleton, and C. Süsal, "HLA Matching in Pediatric Kidney Transplantation: HLA Poorly Matched Living Donor Transplants Versus HLA Well-Matched Deceased Donor Transplants," *Transplantation*, vol. 101, no. 11, pp. 2789–2792, Nov. 2017, doi: 10.1097/TP.0000000000001811.
- [75] P. F. Halloran *et al.*, "EDITOR-IN-CHIEF ASSOCIATE EDITORS," 2009, Accessed: Dec. 12, 2023. [Online]. Available: www.copyright.com
- [76] "Transplantasyon Nefrolojisi - Türk Nefroloji Derneği - Türk Nefroloji Derneği." <https://nefroloji.org.tr/tr/icerik/genel-5/transplantasyon-nefrolojisi-545> (accessed Dec. 12, 2023).
- [77] H. Bonarek *et al.*, "Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation," *Kidney Int.*, vol. 56, no. 2, pp. 642–649, 1999, doi: 10.1046/J.1523-1755.1999.00589.X.
- [78] P. Evenepoel, K. Claes, D. Kuypers, B. Maes, B. Bammens, and Y. Vanrenterghem, "Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study," *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 19, no. 5, pp.

1281–1287, May 2004, doi: 10.1093/NDT/GFH128.

- [79] Z. Walkenhorst, A. Maskin, S. Westphal, and A. L. Fingeret, “Factors Associated With Persistent Post-transplant Hyperparathyroidism After Index Renal Transplantation,” *J. Surg. Res.*, vol. 285, pp. 229–235, May 2023, doi: 10.1016/J.JSS.2022.12.030.
- [80] N. Fukuda, H. Tanaka, Y. Tominaga, M. Fukagawa, K. Kurokawa, and Y. Seino, “Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients,” *J. Clin. Invest.*, vol. 92, no. 3, pp. 1436–1443, 1993, doi: 10.1172/JCI116720.
- [81] T. B. Drüeke, “The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure,” *Kidney Int.*, vol. 48, no. 1, pp. 259–272, 1995, doi: 10.1038/KI.1995.292.
- [82] A. Bouquegneau, S. Salam, P. Delanaye, R. Eastell, and A. Khwaja, “Bone Disease after Kidney Transplantation,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 11, no. 7, p. 1282, Jul. 2016, doi: 10.2215/CJN.11371015.
- [83] K. C. Abbott *et al.*, “Hospitalizations for Fractures after Renal Transplantation in the United States,” *Ann. Epidemiol.*, vol. 11, no. 7, pp. 450–457, Oct. 2001, doi: 10.1016/S1047-2797(01)00226-5.
- [84] J. P. Casez, K. Lippuner, F. F. Horber, A. Montandon, and P. Jaeger, “Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 17, no. 7, pp. 1318–1326, Jul. 2002, doi: 10.1093/NDT/17.7.1318.
- [85] M. K. Almond, J. T. C. Kwan, K. Evans, and J. Cunningham, “Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation,” *Nephron*, vol. 66, no. 1, pp. 52–57, 1994, doi: 10.1159/000187765.
- [86] L. E. Nikkel, C. S. Hollenbeak, E. J. Fox, T. Uemura, and N. Ghahramani, “Risk of fractures after renal transplantation in the United States,” *Transplantation*, vol. 87, no. 12, pp. 1846–1851, Jun. 2009, doi: 10.1097/TP.0B013E3181A6BBDA.
- [87] P. Evenepoel, G. J. Behets, L. Viaene, and P. C. D’Haese, “Bone histomorphometry in de novo renal transplant recipients indicates a further decline in bone resorption 1 year posttransplantation,” *Kidney Int.*, vol. 91, no. 2, pp. 469–476, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.KINT.2016.10.008.
- [88] R. Marcén *et al.*, “Lumbar bone mineral density in renal transplant patients on neoral

- and tacrolimus: a four-year prospective study,” *Transplantation*, vol. 81, no. 6, pp. 826–831, Mar. 2006, doi: 10.1097/01.TP.0000203557.36884.E3.
- [89] J. Cunningham, “Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 18, no. 1, pp. 223–234, Jan. 2007, doi: 10.1681/ASN.2006050427.
- [90] H. Y. Yakupoglu, A. Corsenca, P. Wahl, R. P. Wüthrich, and P. M. Ambühl, “Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft,” *Transplantation*, vol. 84, no. 9, pp. 1151–1157, Nov. 2007, doi: 10.1097/01.TP.0000287430.19960.0E.
- [91] P. Evenepoel *et al.*, “A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism,” *Am. J. Transplant*, vol. 14, no. 11, pp. 2545–2555, Nov. 2014, doi: 10.1111/AJT.12911.
- [92] C. R. Lenihan, S. Sukumaran Nair, C. Vangala, V. Ramanathan, M. E. Montez-Rath, and W. C. Winkelmayr, “Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Hip Fracture in Kidney Transplant Recipients,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 69, no. 5, pp. 595–601, May 2017, doi: 10.1053/J.AJKD.2016.09.019.
- [93] L. E. Nikkel *et al.*, “Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant,” *Am. J. Transplant*, vol. 12, no. 3, pp. 649–659, Mar. 2012, doi: 10.1111/J.1600-6143.2011.03872.X.
- [94] S. P. Iyer *et al.*, “Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 25, no. 6, pp. 1331–1341, Jun. 2014, doi: 10.1681/ASN.2013080851.
- [95] R. Mainra and G. J. Elder, “Individualized therapy to prevent bone mineral density loss after kidney and kidney-pancreas transplantation,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 5, no. 1, pp. 117–124, 2010, doi: 10.2215/CJN.03770609.
- [96] W. L. Lau, Y. Obi, and K. Kalantar-Zadeh, “Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 13, no. 6, p. 952, Jun. 2018, doi: 10.2215/CJN.10390917.
- [97] S. Dream, H. Chen, and B. Lindeman, “Tertiary Hyperparathyroidism: Why the Delay?,” *Ann. Surg.*, vol. 273, no. 3, pp. E120–E122, Mar. 2021, doi: 10.1097/SLA.0000000000004069.

- [98] W. G. Douthat, C. R. Chiurciu, and P. U. Massari, “New options for the management of hyperparathyroidism after renal transplantation.,” *World J. Transplant.*, vol. 2, no. 3, pp. 41–5, Jun. 2012, doi: 10.5500/wjt.v2.i3.41.
- [99] R. Delos Santos, A. Rossi, D. Coyne, and T. T. Maw, “Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease,” *Drugs 2019 795*, vol. 79, no. 5, pp. 501–513, Feb. 2019, doi: 10.1007/S40265-019-01074-4.
- [100] P. Crepeau *et al.*, “Hyperparathyroidism at 1 year after kidney transplantation is associated with graft loss,” *Surg. (United States)*, vol. 173, no. 1, pp. 138–145, 2023, doi: 10.1016/j.surg.2022.07.031.
- [101] W. Sutton *et al.*, “Prevalence and risk factors for tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients,” *Surg. (United States)*, vol. 171, no. 1, pp. 69–76, 2022, doi: 10.1016/j.surg.2021.03.067.
- [102] R. Wang *et al.*, “Making the Cut: Parathyroidectomy Before or After Kidney Transplantation?,” *World J. Surg.*, vol. 47, no. 2, pp. 319–329, 2023, doi: 10.1007/s00268-022-06757-w.
- [103] M. Okada *et al.*, “Elevated parathyroid hormone one year after kidney transplantation is an independent risk factor for graft loss even without hypercalcemia,” *BMC Nephrol.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–9, 2022, doi: 10.1186/s12882-022-02840-5.
- [104] K. Nakai *et al.*, “Effect of cinacalcet cessation on hyperparathyroidism in kidney transplant patients after long-term dialysis therapy,” *Clin. Exp. Nephrol.*, doi: 10.1007/s10157-015-1107-1.
- [105] P. Evenepoel *et al.*, “Mineral metabolism in renal transplant recipients discontinuing cinacalcet at the time of transplantation: A prospective observational study,” *Clin. Transplant.*, vol. 26, no. 3, pp. 393–402, May 2012, doi: 10.1111/J.1399-0012.2011.01524.X.
- [106] B. M. Finnerty *et al.*, “Parathyroidectomy versus Cinacalcet in the Management of Tertiary Hyperparathyroidism: Surgery Improves Renal Transplant Allograft Survival,” *Surgery*, vol. 165, no. 1, pp. 129–134, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.SURG.2018.04.090.
- [107] G. G. Callender *et al.*, “Parathyroidectomy prior to kidney transplant decreases graft failure,” doi: 10.1016/j.surg.2016.10.003.
- [108] J. I. Roodnat *et al.*, “High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk

- for graft failure after renal transplantation,” *Transplantation*, vol. 82, no. 3, pp. 362–367, 2006, doi: 10.1097/01.TP.0000228923.75739.88.
- [109] C. Nakano *et al.*, “Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 7, no. 5, pp. 810–819, May 2012, doi: 10.2215/CJN.08680811.
- [110] M. Simeoni, A. F. Perna, and G. Fuiano, “Secondary Hyperparathyroidism and Hypertension: An Intriguing Couple,” *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.3390/JCM9030629.
- [111] S. Panizo *et al.*, “Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 1, pp. 1–19, Jan. 2021, doi: 10.3390/IJMS22010408.
- [112] K. D. Schlüter and H. M. Piper, “Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 37, no. 1, pp. 34–41, Jan. 1998, doi: 10.1016/S0008-6363(97)00194-6.
- [113] J. Pepe, C. Cipriani, C. Sonato, O. Raimo, F. Biamonte, and S. Minisola, “Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 177, no. 6, pp. R297–R308, Dec. 2017, doi: 10.1530/EJE-17-0485.
- [114] M. Barenbrock, M. Hausberg, M. Kosch, K. Kisters, A. P. G. Hoeks, and K. H. Rahn, “Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients,” *Kidney Int.*, vol. 54, no. 1, pp. 210–215, 1998, doi: 10.1046/J.1523-1755.1998.00963.X.
- [115] B. Suwelack, U. Gerhardt, J. Witta, U. Hillebrandt, and H. Hohage, “Effect of parathyroid hormone levels on carotid intima-media thickness after renal transplantation,” *Am. J. Hypertens.*, vol. 14, no. 10, pp. 1012–1018, 2001, doi: 10.1016/S0895-7061(01)02144-6.
- [116] M. P. Marco, L. Craver, A. Betriu, M. Belart, J. Fibla, and E. Fernández, “Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population,” *Kidney Int.*, vol. 63, no. 85, pp. S111–S114, Jun. 2003, doi: 10.1046/J.1523-1755.63.S85.26.X.
- [117] S. Collaud *et al.*, “Increase in Bone Mineral Density after Successful

- Parathyroidectomy for Tertiary Hyperparathyroidism after Renal Transplantation,” *World J. Surg.*, vol. 32, no. 8, pp. 1795–1801, Aug. 2008, doi: 10.1007/S00268-008-9495-Y.
- [118] S. Dream *et al.*, “The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Secondary and Tertiary Renal Hyperparathyroidism,” *Ann. Surg.*, vol. 276, no. 3, pp. E141–E176, Sep. 2022, doi: 10.1097/SLA.0000000000005522.
- [119] G. A. Block *et al.*, “Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 15, pp. 1516–1525, Apr. 2004, doi: 10.1056/NEJMOA031633.
- [120] J. P. Lafrance *et al.*, “Effect of cinacalcet availability and formulary listing on parathyroidectomy rate trends,” *BMC Nephrol.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, May 2013, doi: 10.1186/1471-2369-14-100/TABLES/2.
- [121] W. Y. van der Plas *et al.*, “Impact of the Introduction of Calcimimetics on Timing of Parathyroidectomy in Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 24, no. 1, p. 15, Jan. 2017, doi: 10.1245/S10434-016-5450-6.
- [122] J. M. Cruzado *et al.*, “A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 27, no. 8, pp. 2487–2494, 2016, doi: 10.1681/ASN.2015060622.
- [123] S. A. Littbarski *et al.*, “Timing of parathyroidectomy in kidney transplant candidates with secondary hyperparathyroidism: effect of pretransplant versus early or late post-transplant parathyroidectomy,” *Surgery*, vol. 163, no. 2, pp. 373–380, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.SURG.2017.10.016.
- [124] M. Patecki, I. Scheffner, H. Haller, and W. Gwinner, “Long-Term renal graft outcome after parathyroidectomy-a retrospective single centre study,” *BMC Nephrol.*, vol. 21, no. 1, pp. 1–10, Feb. 2020, doi: 10.1186/S12882-020-01723-X/TABLES/3.
- [125] S. Frey *et al.*, “Impact of parathyroidectomy on kidney graft function in post-transplant tertiary hyperparathyroidism: a comparative study,” *Langenbeck’s Arch. Surg.*, vol. 407, no. 6, pp. 2489–2498, 2022, doi: 10.1007/s00423-022-02555-z.
- [126] S. Jung *et al.*, “Parathyroidectomy versus cinacalcet in the treatment of tertiary

hyperparathyroidism after kidney transplantation: a retrospective study,” *Kidney Res. Clin. Pract.*, vol. 41, no. 4, pp. 473–481, 2022, doi: 10.23876/j.krcp.21.210.



