



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SEKONDER HİPERPARATİROİDİ NEDENİYLE
PARATİROİDEKTOMİ OPERASYONU YAPILAN
HEMODİYALİZ HASTALARINDA KARDİYAK VE KAN BASINCI
BULGULARININ İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emrah ÇAY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN

MALATYA 2020

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SEKONDER HİPERPARATİROİDİ NEDENİYLE
PARATİROİDEKTOMİ OPERASYONU YAPILAN
HEMODİYALİZ HASTALARINDA KARDİYAK VE KAN BASINCI
BULGULARININ İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emrah ÇAY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN

MALATYA 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Paratiroid Bezi.....	3
2.1.1. Paratiroid Bezi Anatomisi ve Embriyolojisi	3
2.1.2. Paratiroid Hormon(Parathormon).....	4
2.1.3. Paratiroid Bezi Patolojileri	6
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı	10
2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleri	11
2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığının İnsidansı ve Epidemiyolojisi.....	13
2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi	14
2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri	15
2.2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları ve Diğer Sistemlere Etkileri.....	17
2.2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavileri	21
3. MATERYAL METOD	30
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi	30
3.2. İstatiksel Yöntemler	32
4. BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	51
KAYNAKLAR	55

TEŐEKKÜR

Tıp fakóltesi ve İç hastalıkları uzmanlık eğitiminin süresince bana çalışma őevki veren, yetiőmemde büyük emekleri olan, engin bilgi, tecrübe ve becerilerinden faydalandığım, kendisiyle çalıőmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN'a,

İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere asistanlık eğitiminin boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık tezimde yoğun poliklinik őartlarına rağmen yardımlarını esirgemeyen başta Doç. Dr. Mehmet Hakan TAŐOLAR ve Dr. Muhammed Yasin ADIGÜZEL olmak üzere İnönü Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na,

Asistanlık hayatım boyunca her daim uyum ve destek içinde çalıőtığım, arkadaőtan öte bir kardeő olarak gördüğüm, değerli dostum Uzm. Dr. Nusret Serhan KÜÇÜKASLAN başta olmak üzere tüm hekim arkadaşlarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen, bu günlere gelmemi sağlayan, üzerimde sonsuz emekleri olan anneme, babama ve kardeőlerime,

Hayatıma girdiği günden itibaren sevgisini, desteğini, sabrını her an hissettiğim sevgili eőim Yonca ÇAY'a ve neőe kaynağımız olan canım oğlum Umut ÇAY'a sonsuz teőekkür ederim.

Dr. Emrah ÇAY

HAZİRAN 2020 / MALATYA

ÖZET

Sekonder Hiperparatiroidi Nedeniyle Paratiroidektomi Operasyonu Yapılan Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyak Ve Kan Basıncı Bulgularının İncelenmesi

Amaç: Tıbbi tedaviye dirençli sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomiden sonra kan basıncında ve arteriyel sertlikte düzelmeler olduğu bildirilmiştir. Hatta paratiroidektomi operasyonundan önce hipertansif olan bazı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında, paratiroidektomiden hemen sonra kan basıncında ani düşüşler olduğu ve yıllarca devam eden postoperatif refrakter hipotansiyon geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada paratiroidektomi öyküsü olan hastalarda diyastolik hipotansiyon gelişip gelişmediğini değerlendirmek ve sekonder hiperparatiroidisi olup paratiroidektomi yapılmamış HD hastalarının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takipleri ve ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi bulguları yönünden karşılaştırma planlandı. SDBY'li hastalarda hipervolemi, hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynadığı için hastaların volüm durumlarını ekokardiyografi ile İnferior Vena Cava (İVC) kollaps indeksi ile değerlendirildi.

Materyal ve Metod: Paratiroidektomi operasyonu geçirmiş 8 erkek, 8 kadın hemodiyaliz (HD) hastası ile kontrol grubu olarak sekonder hiperparatiroidisi olan ve paratiroidektomi operasyonu geçirmemiş yaş ve vücut kitle indeksi benzer 8 erkek, 7 kadın HD hastasının ekokardiyografi (EKO), 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ve labaratuvar verileri elde edildi.

Çalışmamızda İVC-kollaps indeksine göre hastaları kollaps grubu ($IVC-CI \geq 0,5$) ve kollaps olmayan grup ($IVC-CI < 0,5$) olarak ayırıldı. Ortalama diyastolik kan basıncı < 60 mmHg diyastolik hipotansiyon olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastalarda, paratiroidektomi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçeklerinin hiçbirinde, ortalama kan basıncı ve sol ventrikül hipertrofisi yönünden anlamlı bir fark bulamadık ($p > 0,05$). Paratiroidektomi öyküsü olan hastaların ($165,6 \pm 63,2$ ay) HD süresi kontrol hastalarından ($74,53 \pm 69,2$ ay) daha uzundu ($p=0,001$). Paratiroidektomi öyküsü olan hastaların ($56,5 \pm 77,2$) PTH düzeyleri kontrol hastalarından ($899,1 \pm 587,2$) daha düşüktü ($p=0,000$). İVC kollaps indeksi $< 0,5$ olan yani hipervolemi bulguları olan hasta

sayısı kontrol hasta grubunda paratiroidektomi yapılan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde İVC kollaps indeksi $<0,5$ olan, yani hipervolemi bulguları olan hastaların HD giriş ve çıkış kan basınçları daha yüksekti ve antihipertansif ilaç kullanan hasta sayısı daha fazla idi ($p<0.05$). Ancak, ambulatuvar kan basınç değerleri açısından bir fark yoktu.

Çalışmamızda paratiroidektomi öyküsü olan 3 hastada ve 3 kontrol hastasında diyastolik kan basınçları 60mmHg nin altındaydı. Diyastolik kan basınçları 60 mmHg nin altında olan tüm hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basınçları değerleri (ortalama, minimum, maksimum sistolik ve diyastolik ölçümler), ortalama nabız basıncı ve HD giriş ve çıkış kan basıncı değerleri; diyastolik kan basıncı 60 mmHg ve üzerinde olanlardan daha düşüktü ($p <0.05$). Diyastolik kan basıncı 60 mmHg ve üzerinde olanların %52'si antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Diyastolik kan basıncı 60 mmHg altında olanlarda antihipertansif ilaç kullanımı yoktu. Diyastolik kan basınçları 60mmHg'nin altında olanlar ile üstünde olan hastalar arasında VCI kollaps indeksi yönünden ise bir fark bulunamadı ($p >0.05$).

Sonuç olarak paratiroidektomi öyküsü olan hastalarda da sekonder hiperparatiroidizm olan hastalara benzer kan basıncı ve ekokardiyografik incelemede benzer sol ventrükül hipertrofisi mevcuttu. Paratiroidektomi öyküsü olan 3 hastada ve paratiroidektomi yapılmamış olan 3 hastada diyastolik hipotansiyon saptadık. HD hastalarında kan basıncı üzerinde paratiroid bezi dışında başka faktörler de önemli rol oynamaktadır. Bu sonuçlar ile paratiroidektomi ile kronik hipertansiyon ve hipotansiyon arasında bir nedensellik açıklamak mümkün görünmemektedir. Kronik diyaliz hastalarında paratiroid bezinin çıkarılması ve kalsiyum homeostazındaki değişiklikler ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi anlamak için daha büyük seriler ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, paratiroidektomi, kardiyak, kan basıncı.

ABSTRACT

Investigation of Cardiac and Blood Pressure Findings in Hemodialysis Patients Undergoing Parathyroidectomy Due to Secondary Hyperparathyroidism

Aim: Improvements in blood pressure and arterial stiffness have been reported after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism resistant to medical treatment. In fact, some end-stage kidney (ESRD) patients who were hypertensive before the parathyroidectomy operation have been reported to have a sudden drop in blood pressure immediately after parathyroidectomy, and develop postoperative refractory hypotension for years. In this study, it was planned to evaluate whether patients with a history of parathyroidectomy developed diastolic hypotension and to compare 24-hour ambulatory blood pressure follow-up and left ventricular hypertrophy (LVH) findings in HD patients who did not have parathyroidectomy with secondary hyperparathyroidism. Since hypervolemia played an important role in the pathogenesis of hypertension in patients with ESRD, their volume status was evaluated by echocardiography with Inferior Vena Cava (IVC) collapse index.

Material and Methods: Echocardiography (ECO), 24-hour ambulatory blood pressure and laboratory data were obtained from 8 male, 8 female HD patients who underwent parathyroidectomy operation, and 8 male, 7 female HD patients with secondary hyperparathyroidism who had secondary hyperparathyroidism as control group.

In our study, patients were divided into collapse group ($IVC-CI \geq 0.5$) and non-collapse group ($IVC-CI < 0.5$) according to IVC-collapse index. Average diastolic blood pressure was considered as < 60 mmHg diastolic hypotension.

Results: In patients included in our study, we could not find a significant difference according to mean blood pressure in any of the 24-hour ambulatory blood pressure scales and LVH between patients with and without a history of parathyroidectomy ($p > 0.05$). HD duration of patients with a history of parathyroidectomy (165.6 ± 63.2 months) was longer than control patients (74.53 ± 69.2 months) ($p = 0.001$). PTH levels of patients with a history of parathyroidectomy (56.5 ± 77.2) were lower than control patients (899.1 ± 587.2) ($p = 0.000$). The number of patients with IVC collapse index < 0.5 , that is, with signs of hypervolemia, was statistically significantly higher in the control patient group than in patients undergoing parathyroidectomy ($p < 0.05$). When all

patients were evaluated together, patients with IVC collapse index <0.5 , ie with signs of hypervolemia, had higher HD inlet and outlet blood pressures and more patients on antihypertensive drugs ($p<0.05$).

In our study, diastolic blood pressures were below 60mmHg in 3 patients with parathyroidectomy history and 3 control patients. 24-hour ambulatory blood pressure values (mean, minimum, maximum systolic and diastolic measurements), mean pulse pressure and HD inlet and outlet blood pressure values of all patients with diastolic blood pressures below 60mmHg were lower than those with diastolic blood pressure 60mmHg and above ($p<0.05$). %52 of those with diastolic blood pressure 60 mmHg and above were using antihypertensive drugs. Antihypertensive medication was not used in patients with diastolic blood pressure below 60 mmHg. There was no difference between patients with diastolic blood pressures below 60 mmHg and above, in terms of VCI collapse index ($p>0.05$).

In conclusion, patients with a history of parathyroidectomy also have similar blood pressure in patients with secondary hyperparathyroidism and similar left ventricular hypertrophy in echocardiographic examination. We found diastolic hypotension in 3 patients with a history of parathyroidectomy and in 3 patients without parathyroidectomy. Apart from the parathyroid gland, other factors play an important role on blood pressure in HD patients. It does not seem possible to explain a causality between parathyroidectomy and chronic hypertension and hypotension. Larger series and prospective studies are needed to understand the relationship between the removal of the parathyroid gland and changes in calcium homeostasis and blood pressure in chronic dialysis patients.

Keywords: Hemodialysis, parathyroidectomy, cardiac, blood pressure.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: Albümin kreatinin oranı
AER	: Albumin exretion rate
APD	: Otomatik periton diyalizi
AVF	: Arteriyovenöz fistül
AVG	: Arteriyovenöz greft
Ca	: Kalsiyum
CaSR	: Kalsiyum duyarlı reseptör
CKD-EPI	: Chronic kidney disease epidemiology collaboration
ECF	: Hücre dışı sıvı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EPO	: Eritropoetin
FGF-23	: Fosfatonin fibroblast büyüme faktörü 23
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GPCR	: G-protein bağlı reseptörü
HD	: Hemodiyaliz
HGB	: Hemoglobin
HTC	: Hematokrit
HIV	: Human immunodeficiency virus
IVC	: İnferior vena kava
IVST	: İnterventriküler septum kalınlığı
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
LVDD	: Sol ventrikül diyastolik çap
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
LVM	: Sol ventrikül kütlesi

- LVPWD** : Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı
- LVSD** : Sol ventrikül sistolik ap
- MEN** : Multipl endokrin neoplazi
- NE** : Norepinefrin
- PAB** : Pulmoner arter basıncı
- PD** : Periton diyalizi
- PTH** : Paratiroid hormon
- RRT** : Renal replasman tedavisi
- SDBY** : Son dönem böbrek yetmezliği
- SHPT** : Sekonderhiperparatiroidizm
- TGF-β** : Transforming growth faktör- beta
- UF** : Ultrafiltrasyon
- VDR** : Vitamin D reseptörü

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. KBH tanı kriterleri (birinin 3 aydan uzun süreli varlığı)	11
Tablo 2.2. GFR'ye göre KBH evrelemesi, GFR kategorisi	12
Tablo 2.3. Albuminuriye göre KBH sınıflaması	13
Tablo 2.4. KBH klinik bulgular	17
Tablo 4.1. Paratiroidektomili hastalar ile kontrol hastalarının demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.2. Paratiroidektomili hastalar ile kontrol hastalarının ekokardiyografi ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılması	38
Tablo 4.3. Paratiroidektomili hastalar ile kontrol hastalarının antihipertansif ilaç kullanımı, ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu, diyastolik hipotansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve nabız basınç yüksekliği yönünden karşılaştırılması	39
Tablo 4.4. Ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu olan hastalar ile olmayan hastaların (IVC kollaps indeksi < 50 ve ≥ 50) demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	40
Tablo 4.5. Ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu olan hastalar ile olmayan hastaların (IVC kollaps indeksi <50 ve ≥ 50) ekokardiyografi bulguları ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılması	42
Tablo 4.6. Ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu olan hastalar ile olmayan hastaların (IVC kollaps indeksi <50 ve ≥ 50) antihipertansif ilaç kullanımı, paratiroidektomi öyküsü, diyastolik hipotansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve nabız basınç yüksekliği yönünden karşılaştırılması	43
Tablo 4.7. Paratiroidektomi olan hastaların operasyon öncesi laboratuvar sonuçlarının son sonuçlar ile karşılaştırılması	44
Tablo 4.8. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takiplerinde ortalama diyastolik kan basıncı 60 mmHg altında ve üstünde olan hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.9. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takiplerinde ortalama diyastolik kan basıncı 60 mmHg altında ve üstünde olan hastaların ekokardiyografi ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılması	49

Tablo 4.10. Diyastolik hipotansiyonu olanlarla olmayan hastaların antihipertansif ilaç kullanımı, paratiroidektomi öyküsü, ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu, sol ventrikül hipertrofisi ve nabız basınç yüksekliği yönünden karşılaştırılması.....	50
--	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizmin hipertansiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Massry, yüksek PTH'nın bir üremik toksin olduğunu ve kardiyovasküler bozukluklar başta olmak üzere kronik böbrek hastalarındaki birçok üremik komplikasyondan sorumlu olduğunu ileri sürmüştür (1). Üremik hastaların norepinefrine (NE) karşı baskı yanıtları azalmıştır ve bu duruma yüksek PTH'da katkıda bulunmaktadır (2). PTH'nın kalsiyumun içeri girişini artırarak birçok dokuda kalsiyum miktarını yükselttiği gösterilmiştir (3). Ayrıca, üremik durumun akut hiperkalsemiye akut kan basıncı yanıtını artırdığı gösterilmiştir (4). Collins ve arkadaşları yüksek PTH'nın prostaglandin üretimini artırarak üremide görülen NE'nin vazokonstriktif etkisinin baskılanmasında bir azalmaya yol açtığına dikkat çekmiştir (5). Campese, PTH'nın sempato-adrenal sistem aktivitesinde direkt ve/veya indirekt etkileri olabileceğini öne sürmüştür (6).

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT), son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Yüksek paratiroid hormonu (PTH) düzeyleri, mineral kemik bozuklukları, vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler ölüm risklerinde artma ile ilişkilidir. Hemodiyaliz hastalarının sekonder hiperparatiroidizmi, hipertansiyon ile ilişkilidir.

Tıbbi tedaviye dirençli SHPT'li hastalara paratiroidektomi önerilir. paratiroidektomiden sonra oluşan PTH ve fosfat seviyelerindeki ciddi azalmaların kan basıncında ve arteriyel sertlikte düzelmelere neden olduğu bildirilmiştir. Paratiroidektominin, kan basıncında hafif ve kademeli bir azalmaya neden olduğu bazı yayınlarda gösterilmiştir. Bazı çalışmalar paratiroidektominin kan basıncında hafif (5-10 mm Hg) ve kademeli bir düşüşe neden olduğunu bildirmiştir. Ancak literatürde paratiroidektominin kan basıncı üzerine hiçbir etki göstermediğini bildiren çalışmalar da vardır (7, 8). 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemesini kullanan bir çalışma, paratiroidektomi sonrası kan basıncının arttığı sonucuna varmıştır (9).

Lebia ve ark. Paratiroidektomi operasyonundan önce hipertansif olup, hiperplastik paratiroid bezlerinin paratiroidektomisinden hemen sonra kan basıncında ani bir düşüş olan ve yıllarca devam eden postoperatif refrakter hipotansiyonu olan SDBY hastalarını bildirmiştir. Bu araştırmacılar hipotansiyonu klinik ölçümlerde (peridialitik) ve tekrarlanan evde tansiyon ölçümleri ile belgelemişlerdir (10). Lebia ve

ark. total veya subtotal paratiroidektomi uygulanan 3 hemodiyaliz hastasında operasyon sonrası kan basıncında çarpıcı bir şekilde bir düşüş olduğunu bildirdiler. Daha önce hipertansif olan bu hastalarda postoperatif dönemde ortaya çıkan kan basıncı düşüklüğünün, aylarca, yıllarca devam ettiğini ve tedavisinin zor olduğunu saptadılar. Paratiroidektomiden hemen sonra başlayan ve muhtemelen hücre içi kalsiyum seviyelerinin azalması ve kalsiyuma vasküler yanıtın zayıflaması ile ilişkili ciddi ve uzun süreli bir hipotansiyon geliştiğini bildirdiler.

Akut dispne ile başvuran hastalarda İnfirior Vena Cava (IVC) çapındaki solunum sırasındaki değişikliklerin ölçülmesi kalp yetmezliği tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. IVC daki inspirasyon ve expirasyon sırasındaki değişikliklerin ultrasonografik olarak ölçüm sonuçlarına IVC kollaps indeksi denilmektedir. Septik şoklu hastalarda volüm eksikliğinin ultrasonografik olarak IVC kollaps indeksi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir ve hastaların volüm durumunu değerlendirmede yararlı olduğu bildirilmiştir (11, 12). IVC kollaps indeksi hastaların volüm durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır.

Diyastolik kan basıncının düşük olması kardiyovasküler riskte artma ile birliktedir. Çok düşük diyastolik kan basıncının, özellikle 60 mmHg den daha düşük diyastolik kan basınçlarının subklinik miyokard hasarında ve koroner kalp hastalığı riskinde artmaya yol açtığı bildirilmiştir (13). Diyastolik kan basıncı düşüklüğü koroner kan akımının azalmasına yol açarak sağlığı bozmaktadır. Diyastolik kan basıncının düşük olması büyük arterlerin sertleşmesi sonucu oluşmaktadır. Ateroskleroz ile arter sertliği, diyastolik kan basıncı düşüklüğü ve kardiyovasküler riskte artma arasında bir ilişki vardır. Myokard ve beyin perfüzyonunun çoğu diyastol sırasında gerçekleşmektedir (13).

Biz bu çalışmada paratiroidektomi öyküsü olan hastalarımızda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takipleri ile diyastolik hipotansiyon gelişip gelişmediğini değerlendirmekve sekonder hiperparatiroidisi olup paratiroidektomi yapılmamış HD hastalarının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takipleri ile karşılaştırmayı planladık. SDBY hastalarda hipervolemi, hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynadığı için hastaların volüm durumlarını ekokardiyografi ile IVC kollaps indexi ile değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Paratiroid Bezi

2.1.1. Paratiroid Bezi Anatomisi ve Embriyolojisi

İnsanda tanınan son organ olan paratiroid bezleri, 1880'de İsveçli bir tıp öğrencisi Ivar Sandstrom tarafından keşfedilmiştir. Keşif başlangıçta çok az dikkat çekmiştir. Daha sonra, bezlerin önemli kemik hastalığı ile ilişkisinin ortaya çıkarılmasıyla ilgi artmıştır. Daha sonra, paratiroid bezlerinin, aşırı aktifliğe ve bir veya daha fazlasının cerrahi olarak çıkarılmasına neden olan bir dizi birincil patolojik süreçten [neoplazi (adenom ve karsinom) ve hiperplazi (wasserhelle hücresi ve chief hücre tipleri)] etkilendiği gösterilmiştir (14).

Son yıllarda hiperparatiroidizm sıklığı artmaktadır. Bu durumun çeşitli klinik sunumları olmasının yanında normokalsemi veya sınırda hiperkalsemi ile ilişkili olabileceği de kabul edilmektedir. Durumun tipik laboratuvar bulgularında bile, ortaya çıkan nöromusküler ve psikiyatrik bozuklukların daha yeni bulguları da dahil olmak üzere, artan sayıda komplikasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir.

Paratiroid bezleri; boyut, şekil, sayı ve yer bakımından insan anatomisinin en değişken özelliklerinden bazılarında sahiptir (15). Superior bezler dördüncü faringeal kese endoderminden gelişmektedir. Embriyolojik gelişim sırasında daha kısa göç yolları nedeniyle superior bezler yer olarak daha az değişkenlik göstermektedir ve tipik olarak alt tiroid arteri ve reküren laringeal sinirin anatomik sınırının üzerindeki krikotiroid bileşkesinde bulunur. İ inferior bezler üçüncü faringeal keseden gelişmektedir. Nispeten daha uzun embriyolojik göç yolu nedeniyle lokasyonda daha değişkendirler ve genellikle tiroidin alt kutbunun anterolateral veya posterolateral yönlerinde bulunmaktadırlar. Ektopik paratiroid bezleri, embriyolojik göç yolu ile ilgili birçok yerde bulunabilmektedir. Ektopik superior bezler, tiroidin parafoliküler hücreleri ile paylaşılan embriyolojik köken nedeniyle tiroid bezinin veya kapsülünün içine gömülü olarak bulunabilmektedir. Öte yandan ektopik inferior bezler, timusun, tirotimik ligament, üst mediastinum ve timusun kendisi de dahil olmak üzere üçüncü faringeal keseden migrasyon yolu boyunca bulunabilmektedir. Normalde insanların dört bezi vardır ancak bazı kişilerde bu sayıdan daha fazla veya daha az bulunabilmektedir.

Sağlıklı yetişkinlerin %80-97'sinde dört paratiroid, yaklaşık %5'inde dört bezden daha az ve %3-13'ünde daha fazla sayıda bez bulunabilmektedir (16).

Superior paratiroid bezleri, genellikle alt tiroid arter veya üst tiroid arterden veya alt ve üst tiroid arterler arasındaki anastomozdan kan almaktadır. İnferior paratiroid bezler genellikle inferior tiroid arterden kan almaktadır.

Normal bezler, bireyler arasında veya aynı birey içinde şekil ve boyut bakımından önemli ölçüde değişkenlikler gösterilebilmektedir. Normal bezler genellikle 4-6 mm uzunluğunda, 2-4 mm genişliğinde ve 0,5-2 mm kalınlığında değişkenlik göstermektedir. Bezler genellikle oval veya fasulye şeklindedir ancak uzatılabilir, yaprak benzeri bir yapıya düzleştirilebilir veya çok loblu olabilmektedir (17). Paratiroid bezlerinin normal ağırlığı genellikle her biri 30-50 mg'dır ve normal bez ağırlığı 70 mg'ı geçmemektedir (17). Paratiroid bezlerindeki yağ hücreleri oranı yaşla beraber ve başka bazı parametreler (obezite, kaşeksi) sebebi ile değişkenlik gösterebilmektedir. Normal bezlerde, parankimal hücreler ağırlıklı olarak sitoplazmik yağ damlacıkları içeren şef hücreleridir. Oksifilik ve geçiş oksifilik hücreler çocuklarda ve genç erişkinlerde seyrek olarak bulunmakta ve yaşlılıkta parankimal hücrelerin %4-5'ine yükselmektedir. Bu hücreler, sayıları arttıkça ve sitoplazmalarında çok az miktarda yağ içeren veya hiç yağ içermeyen nodüller oluşturma eğilimindedir. Ultrayapısal olarak oksifil hücreler şef hücrelerden daha büyüktür ve sitoplazmaları daha eozinofiliktir çünkü daha fazla mitokondri içermektedirler (18). Water-clear hücreleri gerilmiş organelleri sayesinde vakuoledir. Üç hücre tipinin her biri değişen miktarlarda lipit damlacıkları ve artık cisimler içerebilmektedir.

2.1.2. Paratiroid Hormon (Parathormon)

Paratiroid hormonu (PTH) paratiroid bezlerinin şef hücrelerinin başlıca salgı ürünüdür ve PTH'yi kodlayan insan geni kromozom 11 üzerinde bulunmaktadır (19). Hücre dışı sıvı (ECF) iyonize kalsiyum düzeyi, PTH üretiminin baskın düzenleyicisi gibi görünmektedir. Böylece iyonize kalsiyumun kalsiyum duyarlı reseptörüne (CaSR) bağlanması, PTH salgılanmasını engelleyen paratiroid bezinde sinyal gönderilmesi ile sonuçlanır. Bu inhibisyon, dik bir ters sigmoidal eğri ile karakterize edilen eğrisel bir şekilde ortaya çıkmaktadır. PTH salgısının yarı-maksimum inhibisyonu, yaklaşık 1 mmol/L'lik bir kalsiyum konsantrasyonunda ortaya çıkabilmektedir. İn vitro insan paratiroid dokusunda, kalsiyum seviyesi kaynaklı PTH salgılanmasının inhibisyonu, genellikle kalsiyum konsantrasyonlarının yaklaşık 2 mmol/L veya daha yüksek

seviyesinde sağlanmakta iken maksimum PTH salgısı genellikle yaklaşık 0.5 mmol/L veya daha az kalsiyum konsantrasyonlarında meydana gelmektedir. Bununla birlikte bu sekresyon parametrelerini düzenleyen gerçek kalsiyum konsantrasyonları, hem fizyolojik hem de patolojik koşullara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (20). Kalsiyum düşme hızı, salgı tepkisinin büyüklüğünü de belirleyebilmektedir; ECF kalsiyum seviyelerinde hızlı bir düşüş, daha sağlam bir tepki uyatabilmektedir (21).

Artan kalsiyum konsantrasyonları ayrıca paratiroid hücresi içindeki biyoaktif PTH'nin bozulmasını artırabilmekte ve çoğu PTH (34-84) ve PTH (37-84) olmak üzere biyolojik olarak aktif olmayan karboksil (COOH) -terminal fragmanlarının salınmasına yol açabilmektedir (22). Karaciğerde de üretilebilen, biyolojik olarak aktif olmayan PTH fragmanları böbrek tarafından temizlenmektedir (23). Aktif PTH'nin (1-84) plazma yarılanma ömrü sadece birkaç dakika olmasına rağmen, PTH fragmanlarının renal klerensi daha yavaş olmaktadır. Bu nedenle normokalsemik koşullar altında dolaşan PTH'nin %80'ine kadar inaktif fragmanlar iken yaklaşık %20'si, biyolojik olarak aktif PTH (1-84) olmaktadır (24).

PTH'nin ana dolaşan biyoaktif formu 84 amino asitli bir peptit olmasına rağmen, biyolojik aktivitenin neredeyse tamamı, NH₂-terminal 34 kalıntılarından PTH (1-34) oluşan sentetik bir peptit olacak şekilde amino (NH₂) -terminal alanı içinde bulunmaktadır (25). Hedef dokudaki NH₂-terminal alanı, PTH/PTHrP reseptörü tip 1 veya PTH1R olarak adlandırılan B ailesinin (sınıf II) klasik bir G-protein-bağlı reseptörü (GPCR) ile etkileşime girmektedir (26). PTH1R dolaşımdaki majör PTH için fizyolojik ligandı olarak kemik ve böbrekte yüksek oranda eksprese edilmektedir ancak endojen ligand olarakta parakrin-otokrin tarzında etki eden PTHrP tipi şeklinde diğer birçok dokuda da eksprese edilmektedir (27).

PTH hücre dışı sıvı kalsiyum ve fosfat homeostazının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. ECF'de kalsiyum (potansiyel olarak ECF'de fosfat artışın neden olduğu) azalması PTH'nin paratiroid bezlerinden salınmasını uyardığında, bu hormon daha sonra böbreklerde kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırırken aynı zamanda fosfat yeniden emilimini inhibe etmektedir. Böbrekte, PTH (ve hipokalsemi), AC / PKA yolu ile 25-hidroksivitamin D-1a hidroksilaz (CYP27B1) enzimini kodlayan genin transkripsiyonel aktivasyonu sayesinde inaktif 25-hidroksivitamin D (25[OH]D)'nin aktif 1,25(OH)₂D formuna dönüşümünü de arttırmaktadır (28). PTH ayrıca kemik döngüsünü artırabilmekte, böylece kalsiyum ve fosfatın kemikten salınmasına neden olabilmektedir. Fakat kalsiyum homeostazını sürdürmek için PTH aracılı böbrek etkileri

iskelet etkilerinden daha hızlı görünmektedir. Bu nedenle hipokalsemiye yanıt olarak artan PTH salınımı uyarısının net etkisi, böbrek kalsiyumuna (doğrudan bir etki) yeniden emilimini arttırmak, Ca11'i kemikten harekete geçirmek (doğrudan bir etki) ve Ca11'in bağırsaktan emilimini arttırmaktır (dolaylı bir etki). Ekstraselüler sıvıda kalsiyumun normale döndürülmesi ise PTH ve 1,25 (OH) 2D'nin daha fazla üretiminin engellenmektedir (21).

2.1.3. Paratiroid Bezi Patolojileri

2.1.3.1. Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm, neoplastik veya hiperplastik paratiroid bezlerinden veya bronkojenik veya renal hücreli karsinomlar gibi paratiroid olmayan tümörler ektopik olarak PTH veya biyolojik olarak benzer bir ürün salgıladığında ortaya çıkmaktadır. ABD'de görülme sıklığının yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 27.7 vaka olduğu tahmin edilmektedir (29). Durum, kadınlarda 3-1 oranında erkeklerden daha yaygındır. Primer hiperparatiroidili hastaların %80'inden fazlasında soliter adenomda görülmektedir. Hiperplazi (ağırlıklı olarak şef hücrelerinden) hastaların %20'sinden azında görülmektedir. Primer hiperparatiroidizm, MEN sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır. MEN, iki veya daha fazla endokrin organın hiperfonksiyonunu içeren kalıtsal bir sendromdur. Primer hiperparatiroidizm, pankreas endokrin tümörleri ve ön hipofiz bezi neoplazmaları tip 1 MEN'lerin karakterize özelliklerindedir. MEN2A ise medüller tiroid karsinomu, feokromositoma (yaklaşık %50) ve paratiroid bezi hiperplazisinin (yaklaşık %20) neden olduğu hiperparatiroidizm ile tanımlanmaktadır. Hem MEN1 hem de MEN2 kalıtsal otozomal dominant kanser sendromlarıdır. MEN1'den sorumlu gen, kromozom 11 üzerinde bulunan bir tümör supresör genidir (30).

Primer hiperparatiroidizm, MEN1'in (%80 oluşumu) en yaygın tezahürüdür ve dört paratiroid bezin hepsinin hiperplazisinden kaynaklanmaktadır. Bunu pankreatik adacık hücresi tümörleri ve hipofiz bezinin tutulumu takip etmektedir (31). Primer hiperparatiroidizm hastaların %15-70'inde tiroid patolojisi ile ilişkilidir. Bu skalaya, primer hiperparatiroidizimli hastaların %1.7-6.2'sinde bildirilen tiroid karsinomuda dahildir (32).

2.1.3.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT); böbrek fonksiyonunun azalmasına, fosfat atılımının bozulmasına ve D vitamini biyolojik olarak aktive edilmemesine yanıt olarak gelişen adaptif ve çoğu durumda sonuç olarak uyumsuz bir süreçtir. Kalsiyum ve fosfor homeostazının düzensizliği; renal fosfat atılımının azalmasına, serum fosforunun artmasına, fosfatonin fibroblast büyüme faktörü 23'ün (FGF-23) yüksek seviyelerine ve aktif D vitamini formu olan azalmış kalsitriol sentezine yol açmaktadır. Bu değişiklikler PTH salgılanmasının artmasına ve kısır bir döngünün gelişmesine katkıda bulunan paratiroid hiperplazisinin gelişmesine neden olmaktadır (33).

Paratiroid bezlerinin yüksek hücre dışı fosfat konsantrasyonu, hücre dışı iyonize kalsiyum konsantrasyonunun azalması ve belirgin şekilde azaltılmış serum kalsitriol kombinasyonu ile sürekli uyarılması, PTH sentezine ve salınımına yol açmaktadır. Aynı zamanda yüksek FGF-23 ekspresyonu, SHPT'ye ek bir mekanizma olarak işlev gören kalsitriolün eksikliğini arttıran residüel renal 25(OH) -1-hidroksilazı down regüle etmektedir. Hiperparatiroidizm gelişiminin ilk aşamalarında bile bu değişiklikler, kalsiyum duyarlı reseptörün (CaSR) ve D vitamini reseptörünün (VDR) düşükekspresyonu ile birleşerek paratiroid hücrelerinin kalsiyumuna ve/veya kalsitriole uygun şekilde yanıt verememesine neden olmaktadır. Paratiroid bezlerinde proliferatif aktivitede ortaya çıkan artış sonunda paratiroid hiperplazisine yol açmaktadır (34, 35).

Fosfor homeostazının arkasındaki moleküler mekanizmaların son zamanlarda anlaşılması, FGF-23 ve reseptör fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1'in (FGFR1) önemli oyuncular olduğu gösterilmiştir (36). FGF-23, osteositler ve osteoblastlardaki üretimi fosfat artışı ve kalsitriol yükselmesi ile uyarılan bir hormondur. FGF-23, bir Klotho-FGF reseptör kompleksi olarak yalnızca Klotho transmembran proteini ile birlikte eksprese edildiğinde fonksiyonel olan FGFR1'e bağlanmakta ve aktive etmektedir. Proksimal tübülde FGF-23, tip II sodyum-fosfat taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltarak fosfat yeniden emilimini azaltmaktadır. Bu nedenle kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda hem serum FGF-23 hem de PTH'deki artışlar, fosfatın proksimal tübül reabsorpsiyonunu azaltır ve GFR 20 ml/dakikanın altına düşene kadar çoğu hastada normo-fosfatemiyi korumaktadır. Kaçınılmaz olarak KBH ilerledikçe, bu negatif geri besleme döngüleri aşamalı olarak bozulmakta ve sonunda fosfat homeostazını koruyamaz hale gelmektedir. FGF-23 ayrıca PTH sentezini

doğrudan azaltırken renal kalsitriol üretiminin azaltılmasıyla dolaylı olarak PTH sentezini arttırmaktadır. Diyaliz hastalarında yüksek FGF-23 seviyeleri, refrakter SHPT ve artmış mortalite arasında korelasyonlar gözlenmiştir (37).

Yüksek fosfat, paratiroid hiperplazisini arttırmaktadır. Bununla birlikte, şu anda paratiroid bezi üzerinde fosfor reseptörün varlığını gösteren hiçbir kanıt yoktur. VDR knock-out farelerindeki çalışmalar, D vitamini yollarının paratiroid bezi hiperplazisinin gelişiminde ikincil bir rol oynadığını ve CaSR yoluyla sinyallemenin bu hayvanlarda paratiroid hiperplazisini önlemek için yeterli olduğunu göstermektedir (38).

KBH'nin erken evrelerindeki hastalar genellikle serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinde herhangi bir değişiklik göstermez ve PTH seviyeleri referans değerlerden sadece biraz daha yüksek olabilmektedir. Bazı yeni yayınlar, bu hastalarda serum fosfat ve kalsiyum seviyelerini düzenlemeye yardımcı olabilecek yüksek FGF-23 seviyeleri bildirmiştir (39). Erken KBH'de FGF-23'ün salgılanması için uyarıcılar tam olarak anlaşılammıştır ve bu durum, şu anda aktif bir araştırma alanıdır. FGF-23, KBH'de akut bir postprandiyal fosfatüri regülatörü gibi görünmemektedir ancak uygun olmayan postprandiyal hipokalsemi, KBH'de daha önce bildirilmemiş bir SHPT mekanizmasını temsil edebilmektedir (40).

Normal ve hiperplastik paratiroid bezlerinde FGF-23'ün paratiroid fonksiyonu üzerindeki etkisinin araştırılması, FGF-23'ün PTH salgılanmasını ve hücre proliferasyonunu azalttığını ve normal bezlerde CaSR ve VDR ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (41). Hiperplastik paratiroid bezlerinde; insanlarda ve deney hayvanlarında FGFR1 ve Klotho proteininin ekspresyonu, üremik hayvanlarda FGF-23'e yanıt eksikliği için olası bir açıklama sağlayan normal paratiroid bezlerine kıyasla belirgin bir şekilde azalmıştır. Bu nedenle azaltılmış FGFR1 ve Klotho ekspresyonu, böbrek yetmezliği varlığında FGF-23 tarafından hiperparatiroidizmin kontrolünü engellemektedir (41).

Uzun süreli paratiroid stimülasyonu başlangıçta yaygın poliklonal hiperplaziye ve ardından monoklonal nodüler hiperplaziye yol açmaktadır (42).

Genetiği değiştirilmiş fareler üzerinde yapılan çalışmalar, CaSR yoluyla sinyal iletiminin paratiroid hücre proliferasyonu ve paratiroid bezi hiperplazisinin önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir (43). Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda böbrek yetmezliğinin, paratiroid hücre proliferasyonunun CaSR ve VDR ekspresyonunda bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (38). Fakat reseptör azalmasının hiperplazi öncesinde mi yoksa azalmış ekspresyonun proliferasyonun bir

sonucu mu olduğu sorgulanmıştır. Bazı veriler, paratiroid hücre hiperplazisinin, üremik sıçanlarda CaSR ekspresyonunun down regülasyonundan önce geldiğini ve kalsitriol veya kalsimimetiklerin uygulanmasının, hem CaSR hem de VDR'nin yükselmesiyle ilişkili paratiroid hücre proliferasyonunda bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir (44). Düşük kalsiyum ve kalsitriol seviyelerinin reseptörlerinin ekspresyonu üzerinde doğrudan bir etkisi de olabilmektedir. Artan dozlarda kalsitriol, hiperkalsemik sıçanlarda paratiroid VDR ekspresyonunu upregüle ettiği gösterilmiştir (45). Hayvan çalışmaları, CaSR'nin kalsimimetiklerle aktivasyonunun paratiroid VDR'nin ekspresyonunu indüklediğini göstermiştir (46). Bu nedenle kalsimimetik alan hastalarda VDR, kalsiyumun düşük seviyelerde olabilmesine rağmen yukarı regüle edilebilmektedir. Bütün bunlar şunu göstermektedir ki: Eğer paratiroid hücrelerinin majör rolü serum kalsiyum seviyelerini normal seviyelere çekmek ise kalsitriol tarafından inhibisyon ve hiperparatiroidizmden korunma serum kalsiyum seviyeleri ancak normal seviyelere çekildiğinde mümkün olmaktadır. İleri sekonder hiperparatiroidizmde ki nodüler transformasyona VDR ve CaSR ekspresyonunda bir azalma ve kalsiyum ile kalsitriolün PTH sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisine karşı duyarlılığın azalması eşlik edildiğinde göz önünde tutulmalıdır. Ortaya çıkan şiddetli hiperparatiroidizm, iskeletten kalsiyum ve fosfor akışının neden olduğu hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye neden olmaktadır (47).

SHPT ile ilişkili yüksek kalsiyum ve fosfor seviyeleri, artan morbidite ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olan vasküler kalsifikasyon gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. KBH hastalarında kalsifikasyon alanlarına bitişik vasküler düz kas hücrelerinde Cbfa-1, RUNX2 ve MSX-2 gibi transkripsiyon faktörleri tanımlanmıştır (48). Osteopontin, kemik sialoprotein, tip I kollajen, osteonektin ve alkalın fosfataz gibi kemik proteinleri de ekstraskeletal kalsifikasyon bölgelerinde lokalize edilmiştir. KBH'nin neden olduğu hiperfosfatemi veya FGF-23 gibi anahtar proteinlerde genetik modifikasyonlar da dahil olmak üzere çok sayıda vasküler kalsifikasyon modeli, vasküler kalsifikasyonun karmaşık patogenezinin aydınlatılmasına yardımcı olmuştur. Hasta yaşı ve diyaliz süresi, artmış vasküler kalsifikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, diyalize giren tüm KBH hastaları, görünüşe göre aynı risk faktörlerine maruz kalmasına rağmen vasküler kalsifikasyon geliştirmeyebilirler (48).

Kontrolsüz SHPT ile ilişkili morbidite ve mortalite azaltılacaksa etkili terapötik müdahalelere ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, kalsiyum ve fosfor serum seviyelerini eş zamanlı olarak kontrol ederken PTH'yi düşürme ile ilgili zorluklar nedeniyle, SHPT'yi

yönetmek zorlu bir süreç olmaktadır. Sonuç olarak, anahtar mineral parametreleri için NKF/KDOQI veya KDIGO yönergelerinde belirlenen mevcut hedeflere ulaşmak zor olabilir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan müdahaleler arasında, diyet düzenlenmesi ve diyaliz ile kalsiyum ve fosfor dengesinin modülasyonu, kalsitriol ve nispeten yeni D vitamini analogları gibi aktif D vitamini bileşikleri, fosfat bağlayıcılar ve kalsimimetikler bulunmaktadır.

2.1.3.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm, böbrek transplantasyonunda olduğu gibi altta yatan durumun düzeltilmesinden sonra gerilemeyen otonom paratiroid hiperplazisinin gelişmesine bağlı uzun süredir ikincil hiperparatiroidizmi takiben hiperkalsemi gelişen hastaların durumunu tanımlamaktadır. Yapılan retrospektif bir gözlemsel çalışmada, başarılı renal transplantasyonu olan 607 hastanın 108'inde (%52) transplantasyondan 1 yıl sonra yüksek PTH seviyeleri ve 47'sinde (%8) hem yüksek PTH hem de yüksek serum kalsiyum seviyeleri tespit edilmiştir (49). Eşzamanlı hiperkalseminin yüksek PTH seviyeleri ile kombinasyonu ile karakterize edilen tersiyer hiperparatiroidizm, böbrek transplantasyonundan sonra şiddetli KBH hastalarında sık görülmekle birlikte, aynı biyokimyasal kombinasyona sahip olabilen önceden ya da birlikte var olan diğer durumların dışlanması önemlidir. Bunlar arasında önceden var olan ve düzeltilmemiş primer hiperparatiroidizm, KBH sırasında PTH'yi baskılamak için kullanılmış ilaçların sürekli olarak reçete edilmesi (örn. Kalsitriol) veya psikiyatrik bozukluklar için sürekli ilaç kullanımı (örn. Lityum) yer almaktadır (50).

Tersiyer hiperparatiroidizmin tedavisi için kanıta dayalı kılavuzlar ya da müdahaleleri karşılaştıran büyük çalışmalar yoktur. Tedavinin ana endikasyonu, kalıcı hiperkalsemi ve/veya artmış PTH'dir ve birincil tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavinin amacı, paratiroid kütlelerini ve hücre sayısını azaltmak ve böylece serum kalsiyum konsantrasyonunu normalleştirmektir. Ne zaman müdahale edileceğine dair evrensel olarak kabul edilmiş bir klinik kılavuz olmasa da en belirgin endikasyon, Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından asemptomatik müdahale için belirlenen endikasyonlardan birine benzer şekilde uzun süreli ve sürekli olan hiperkalsemidir (>11.0 mg/dL) (51).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı

2015 Küresel Hastalık Yüğü Çalışması, 1980-2015 yılları arasında global yaşam beklentisinde 61,7 yıldan 71,8 yıla ciddi bir yükselme tariflemektedir. Bu yükselmenin

önemli bir bölümü koruyucu önlemlerin önleyebildiği birinci basamak sağlık hizmetlerine atfedilebilmektedir (52). Önlenebilir hastalıklardaki bu gerileme özellikle kronik hastalıkların hastalık yükünü arttırmaktadır. Yaşam ömrünün artması ile beraber KBH riski de diğer kronik hastalıklar gibi artmaktadır. Yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde KBH gelişme potansiyeline sahip kişi sayısının genel popülasyonun yarısına yakını olduğu tahmin edilmektedir (53).

2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleri

KBH, böbrek histolojisinde ve fizyolojisinde üç aydan fazla idame eden aşağıda tablo 2.1 de sayılan maddelerden en az bir tanesinin mevcut olması olarak tariflenmektedir.

Tablo 2.1. KBH tanı kriterleri (birinin 3 aydan uzun süreli varlığı)

Böbrek hasar bulguları (Bir veya daha fazla)	<ul style="list-style-type: none">• Albüminüri: Albümin atılım oranı (AER) ≥ 30 mg/24 saat, Albümin kreatinin oranı (ACR) ≥ 30 mg/g• İdrar sediment bulguları• Tubüler hasara bağlı meydana gelen elektrolit bozuklukları ve diğer anormallikler• Histolojik bulgular• Görüntüleme yöntemleri ile saptanan yapısal bozukluklar• Böbrek nakil öyküsü
Azalmış GFR	<ul style="list-style-type: none">• GFR < 60 ml/dk/1.73 m²

Süre net takip edilmediyse KBH'yi diğer böbrek patolojilerinden (akut böbrek hastalığı, akut böbrek hasarı vb.) ayırıp net teşhis için rekürren değerlendirmeler yapılmalıdır (54). KBH etyolojisini tespit etmek için hastadan kapsamlı anamnez alınmalı, fizik muayenesi kapsamlı bir biçimde yapılmalı, biyokimyasal belirteçler ivedilikle değerlendirilmeye alınmalı ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (55).

KBH tanısı alındıktan sonra sonraki basamak hastalığın evrelemesidir. Hastalığın evrelemesi GFR, albuminüri ve KBH etiyojisine göre yapılmaktadır. GFR evrelemesi

G1 (GFR 90 mL / dak / 1.73 m²), G2 (GFR 60-89 mL / dak / 1.73 m²), G3a (45-59 mL / dak / 1.73 m²), G3b (30- 44 mL / dak / 1.73 m²), G4 (15-29 mL / dak / 1.73 m²) ve G5 (<15 mL/dak/1.73 m²) olarak yapılmaktadır (55). GFR 1.73 m² başına 15 mL/dakikadan az olduğunda, bir kişi son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ulaşmaktadır; bu noktada böbrek fonksiyonu artık uzun vadede yaşamı sürdürülemez (56). GFR yanında daha yüzdesi yüksek tahmin gücüne erişmek için sistatin C, kreatinin ile birlikte CKD-EPI 2012 kreatinin-sistatin C denklemi de kullanılabilir (57).

Tablo 2.2. GFR'ye göre KBH evrelemesi, GFR kategorisi

EVRE	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Tanım
Evre 1	>90	Normal yada Artmış GFR ile böbrek hasarı
Evre 2	60-89	Hafif azalmış GFR ile
Evre 3a	45-59	Hafif-orta azalmış GFR ile
Evre 3b	30-44	Orta-ciddi azalmış GFR ile
Evre 4	15-29	Ciddi azalmış GFR ile
Evre 5*	<15	Son dönem böbrek yetmezliği(SDBY)

*Diyaliz tedavisi altındaki hastalar E5D olarak adlandırılır

Albuminüri ise idrar Albumin Kreatin Oranı (AKO) vasıtasıyla tespit edilmektedir. Albuminüri evrelemesi A1 (idrara AKO <30 mg/g), A2 (30-300 mg/g) ve A3 (>300 mg/g) olarak belirlenmektedir (54). Bazı klinik yönergeler idrar albümin kreatinin oranını üriner protein kreatinin oranının yerine kullanılmasını önermektedir. Sebep olarak da düşük değerlerde albüminin daha çok hassasiyete sahip olması gösterilmektedir (58). Örneğin İdrar proteini-kreatinin oranıyla karşılaştırıldığında, idrar ACR'sinin normal fizyolojide üromodulin gibi bazı idrar proteinleri bulunduğu (ve hatta koruyucu olabileceği) için glomerüler patolojinin daha hassas ve spesifik bir belirteci olduğuna inanılmaktadır (59). Spesifik bazı proteinler (İmmünoglobulin ağır ve hafif zincirleri, α 1-mikroglobulin ve β 2-mikroglobulin vb.) taşma proteinüri gibi durumların tespiti için kullanılabilir. KBH tanısı için mutlaka bu parametrelere ek olarak morfolojinin tespiti için görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (54).

Tablo 2.3. Albuminuriye göre KBH sınıflaması.

KATEGORİ	AER mg/24saat	ACR (yaklaşık eşdeğeri)mg/mmol	Tanım
A1	<30	<3	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	Ağır derecede artmış

AER, albumin atılım oranı (albumin excretion rate); ACR, albumin- kreatinin oranı (albumin-to-creatinine ratio).

2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığının İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Son dönem böbrek hastalığı insidansı ve prevalansı global olarak değişiklik gösterir. Dünya genelinde KBH insidansı ve prevalansındaki varyasyonlar daha az açıktır çünkü veriler esas olarak heterojen popülasyonları taranan, değişken formüller kullanarak GFR'yi tahmin eden ve değişken yöntemler kullanarak proteinüriyi ölçen kohort çalışmalarından alınmıştır. Bu sınırlamalara rağmen, KBH prevalansının ABD ve Avustralya dahil yüksek gelirli ülkelerde sürekli olarak %11 civarında olduğu bildirilmektedir. KBH insidansı, prevalansı ve ilerlemesi ülkeler arasında etnik köken ve sosyal sınıfa göre de değişmektedir. En düşük sosyoekonomik dörtte birlik gruptaki kişiler, en yüksek çeyrek gruptakilere göre %60 daha fazla progresif KBH riskine sahiptir. İngiltere'deki siyah ve Asyalı insanlar, ABD'deki Hispanikler ve Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'daki yerli halkın KBH gelişme ve hastalık ilerleme riski daha yüksektir (60).

KBH'nin nedenleri küresel olarak değişmektedir. Diyabet ve hipertansiyon, tüm yüksek gelirli ve orta gelirli ülkeler ile veriler kısıtlı olmasına rağmen birçok düşük gelirli ülkede de KBH'nin ana nedenlerindedir. Diyabet etyolojide tüm KBH'nin %30-50'sinin sebebini oluşturmaktadır. Diyabet dünya çapında 285 milyon (%6 - 4) yetişkini etkilemektedir ve bu sayının yüksek gelirli ülkelerde %69, düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde %20 artması beklenmektedir. Yetişkin nüfusun dörtte birinden fazlasının 2000 yılında hipertansiyonu olduğu tahmin edilmektedir ancak bu oranın 2025 yılına kadar yaklaşık %60 oranında artması beklenmektedir (61). Gözlemsel çalışmalar, giderek artan KBH ve daha hızlı ilerleyen progresif KBH riskini kötüleşen kan basıncı kontrolü korele olduğunu rapor etmektedir. Asya, Hindistan ve Sahra altı Afrika'da glomerülonefrit ve bilinmeyen nedenlerden kaynaklanan KBH daha yaygındır. Asya ve

Afrika'daki kırsal nüfus tarafından kullanılan bitkisel ilaçlar, yüksek gelirli ülkelerde toksik bitki dozajlarının tüketilmesi veya geleneksel ilaçlarla etkileşimlerden kaynaklanan nefrotoksik etkileri KBH prevalansında artışa neden olmaktadır. Suyun ağır metallere maruziyeti ve toprağın organik bileşikler (böcek ilaçları dahil) tarafından kirletilmesi, coğrafi olarak lokalize KBH salgınlarında tespit edilen nedenler arasındadır (56).

HIV enfeksiyonu Sahra altı Afrika'da endemiktir ve böbrek tutulumu %5-83 arasında değişmektedir. HIV nefropatisi ırklar arasında varyans farklılıklarına sahiptir. Afro-Amerikan halkını beyaz veya Asyalı insanlardan daha fazla etkilemektedir. Antiretroviral tedavilerin sonucunda oluşan kristal birikimi, tübüler disfonksiyon ve interstisyel nefrit gibi nefrotoksik etkileri de etyopatogenezde sayılabilmektedir. Hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarının her biri dünya nüfusunun %2-4'ünü etkiler ve her ikisi de ciddi böbrek lezyonları ve KBH ile ilişkilidir (56).

KBH'nin birçok tekgen ve poligenik nedeni vardır. Böbrek ve idrar yollarında konjenital anormalliklerle sonuçlanan hastalıklar gibi bazıları doğumda veya erken çocuklukta belirgindir, diğerleri tipik olarak yaşamda daha sonra ortaya çıkar, örneğin otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı. Diğer genetik faktörler; böbrek hastalığının ailesel kümelenmesi, ırksal veya etnik gruplar arasında KBH'nin bazı nedenlerinin farklılığı ve ırktan ailesel kümelenmede farklılaşma ile desteklenen KBH ve ilerlemesine kalıtsal duyarlılığa katkıda bulunur. Bu alan hızla gelişmektedir ve genom analiz çalışmaları, KBH'nin ilerlemesine katkıda bulunabilecek birkaç lokus, genetik polimorfizm ve tek nükleotid polimorfizmini tanımlamıştır (62).

2.2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Patofizyolojisi

Birçok kronik böbrek hastalığının son yaygın patolojik belirtisi renal fibrozdur. Renal fibroz; kronik, sürekli iritasyon sonrası böbrek dokusunun başarısız iyileşmesini temsil eder ve glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibroz ile karakterizedir. Glomerüloskleroz; endotel hasarı ve disfonksiyonu, düz kas hücrelerinin ve mesangiyal hücrelerin çoğalması ve normalde glomerüler bazal membranı çevreleyen podositlerin yok edilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Progresif glomerüloskleroz için risk faktörleri arasında hipertansiyon, dislipidemi ve sigara kullanımı sayılabilmektedir. Glomerüler mikroenflamasyon, hipertansiyona yanıt olarak endotelial hücrelerin aktivasyonunu takiben, enflamatuar hücreler (makrofajlar ve köpük hücreleri dahil) ile mesangiyal hücreleri çoğalmaya aktive ederek başlamaktadır. Transforming growth factor $\beta 1$ ve

diğer büyüme faktörleri (trombosit türevli büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, tümör nekroz faktörü ve interferon gama dahil) mezangiyal hücreleri mezangioblastlara (olgunlaşmamış mesangiyal hücreler) gerilemeye teşvik etmektedir. Bu mezangioblastlar, aşırı bir hücre dışı matris üretebilmektedir; bu da mezangiyal genişlemeye yani glomerülosklerozun erken bir belirtisine yol açmaktadır. Podositlerin gerilmesi, glomerüler bazal membran ile Bowman'ın yapışmasına ve böylece glomerülosklerozise sebep olmaktadır (56).

Tübüler atrofi, interstisyel fibroz ve skar oluşumu GFR ve proteinüri ile yakından ilişkilidir. Tübüler epitel hücreleri; reaktif oksijen türleri ve kemokinler dahil olmak üzere enflamatuar ürünleri, komplemanlar, sitokinler ve albümin dahil olmak üzere anormal olarak filtrelenmiş idrar proteinleri tarafından sentezlemek üzere uyarılmaktadır. Bu ajanlar, enflamatuar hücreleri renal interstisyuma çekmekte ve interstisyel miyofibroblastlarla etkileşime başlamaktadır. Fibroz geliştikçe, hasarlı tübüler epitel rejeneratif kapasitelerini kaybetmekte ve tübüler atrofiye yol açan ve fonksiyonel olmayan glomerüller yaratan apoptoz geçirmektedir. Histolojik olarak, tübüler hücre alanı ölçümlerinin GFR ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir (56).

Böbrekler yüksek oksijen gereksinimi ile metabolik olarak oldukça aktiftir. KBH hasarının erken evrelerinde, interstisyel kılcal damarlar giderek daha geçirgen hale gelir (böbrek kılcal sızıntı sendromu); bu durum ise normalde renal interstisyuma asla ulaşmayan birçok plazma proteininin bunu yapabilmesine ve enflamatuar bir yanıtı tetikleyebileceği anlamına gelmektedir. İnterstisyel kılcal damarların yüzey alanında aşamalı bir düşüş, böbrek içinde hipoksiye yol açar ve genellikle sentezlenen (ve matris metalloproteinazlar, serin proteazlar, adamalysin ailesi ve lizozomal enzimler tarafından parçalanan) kollajenin bozulmasına katılan hücrelerin işlevini etkiler. Kollajenler (özellikle fibriler kollajen I ve II), bazal membran proteinleri, proteoglikanlar ve glikoproteinler; kronik hasarlı böbrekte birikir ve etkilenen fibrotik interstisyum bölgesi, hem böbrek fonksiyonu hem de uzun süreli böbrek prognozu ile yakından ilişkilidir (56).

2.2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Özellikleri

Birçok insan KBH'ye sahip olsa bile asemptomatiktir ve tarama testlerinden elde edilen şans bulgularından sonra -örneğin rutin bir tıbbi muayene veya kontrol yoluyla- teşhis almaktadırlar. Bununla birlikte KBH'nin nedenine bağlı olarak, bazı insanlar böbrek fonksiyonlarının bozulması nedeniyle daha hızlı semptom geliştirmektedir. KBH

ilerledikçe ve böbrek fonksiyonu daha az etkili hale geldikçe, üremik retansiyon çözücülerini olarak bilinen çeşitli maddeler vücutta birikmekte ve üremik toksinler olarak adlandırılan olumsuz biyolojik etkilere sahip moleküler sınıfı oluşturmaktadır. Üremik toksinler, bazıları doğrudan ve bazıları dolaylı olarak direkt kendi etkileriyle veyahut yeni bileşikler oluşturarak karmaşık ve tam olarak anlaşılmayan biyokimyasal ve fizyolojik etkilere sahiptir. Enflamasyona, bağışıklık fonksiyon bozukluğuna, vasküler hastalığa, trombosit fonksiyon bozukluğuna, artmış kanama riskine, bağırsakta artan bakteri translokasyonuna, değişen ilaç metabolizmasına ve KBH ilerlemesi de dahil olmak üzere KBH mortalite ve morbiditesine katkıda buldukları düşünülmektedir (63, 64). Vücutta biriken solüter moleküller büyüklüğü, çözünebilirlikleri ve bağlanma kapasitelerine göre üç gruba ayrılabilir: Üre, poliaminler, guanidler ve oksalat gibi küçük suda çözünebilir olanlar; homosistein ve indoller gibi küçük yağda çözünebilir veya proteine bağlı olanlar ve beta 2 mikroglobülin, PTH ve glikolizasyon ürünleri gibi büyük makro moleküller bu ayrıma göre ayrılmış moleküllerdir (65).

Üremik retansiyon ürünleri hemen hemen tüm vücut sistemlerini ve organları etkilemekte ancak her zaman tahmin edilebilir şekilde birikmez ve konsantrasyonları böbrek fonksiyonu ölçümleriyle ilişkili olmayabilmektedir (66). Üremik toksinlerin kontrol ve tedavisi; KBH komplikasyonlarını hafifletmek veya KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmak ve üremik semptomları azaltmak amacıyla çok fazla araştırmanın odağıdır. Tablo 2.4, KBH'nin klinik bulgularını göstermektedir.

Tablo 2.4. KBH klinik bulgular

Kardiyovasküler Sistem Hipertansiyon, ödem, ateroskleroz, kapak hastalığı, perikardit, aritmi, kardiyomiyopati	Metabolik-Endokrin Sistem Hiperparatiroidi, hiperlipidemi, glukoz intoleransı, büyüme geriliği, libido azalması, hipogonadizm, malnütrisyon, hiperprolaktinemi, hiperürisemi
Gastrointestinal Sistem İştahsızlık, bulantı, kusma, gastrit, ülser, stomatit, pankreatit, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozukluğu, özofajit, asit, intestinal obstrüksiyon	Sıvı Elektrolit Bozuklukları Hipo-hipervolemi, hipo-hipernatremi, hipo-hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hipermağnezemi, metabolik asidoz
Sinir Sistemi Konuşma ve uyku bozuklukları, stupor, koma, demans, konvülsiyon, baş ağrısı, sersemlik, polinöropati, irritabilite, kramp, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü, huzursuz bacak sendromu, meningism, tik, tremor, myoklonus, psikolojik bozukluklar	İskelet Sistemi Hiperparatiroidi, üremik kemik hastalığı, amiloidoz (beta2-mikroglobulin), artrit, D vitamin metabolizma bozuklukları
Deri Kaşıntı, yara iyileşmesinde gecikme, solukluk, tırnak atrofisi, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz, hiperpigmentasyon	Hematopoetik sistem Anemi (normokrom-normositer, mikrositer), eritrosit fragilitesinde artma, kanama, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, aşı cevabında azalma, immün hastalıkların yatışması, bazı tanısal testlerde bozulma (tüberkülin gibi), kanser
Pulmoner Sistem Pulmoner ödem, üremik akciğer, plevral sıvı	Diğer Kilo kaybı, susuzluk, hipotermi, üremik koku, miyopati, noktüri, karpal tünel sendromu, akkiz renal kistik hastalık, yumuşak doku kalsifikasyonu

2.2.5. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları ve Diğer Sistemlere Etkileri

KBH hastalarının sıkı takibi, SDBY'ye ilerleyecek ve gelecekte böbrek replasman tedavisi gerektirebilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olabilmektedir. Yaş, cinsiyet, eGFR ve proteinüriye dayanan uluslararası geçerliliği olan risk tahmin

modelleri, yüksek risk ile düşük riskli olanları ayırt etmeye yardımcı olabilmektedir (67). Yapılan bir çalışmada beş yıllık takip sonucunda KBH hastaların %2 civarının SDBH'ye dönüştüğü, %1 civarının evre 2 yetmezliğe dönüştüğü, %1-3 civarının evre 3 yetmezliğe dönüştüğü ve %9-19 civarının da evre 4 yetmezliğe dönüştükleri tespit edilmiştir (68). Bununla birlikte, KBH'nin kardiyovasküler nedenler gibi diğer morbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörü olduğuna dair artan bir kabul vardır. KBH'nin diğer kronik hastalıklarla etkileşimi ve mortalitesi, KBH'nin komplikasyonları ile iç içedir. KBH'li kişilerin diğer nedenlerden ölme olasılığı, SDBY'ye ilerlemekten beş ila on kat daha fazladır (69). Bu artmış ölüm riski, giderek kötüleşen böbrek fonksiyonu ile katlanarak artar ve büyük ölçüde kardiyovasküler hastalıktan ölüme ilişkilendirilebilmektedir (70).

2.2.5.1 Anemi

Tipik olarak normositik, normokromik ve hipoproliferatif anemi, KBH'nin ortak bir özelliğidir ve GFR azaldıkça prevalans artmaktadır. Böbrek, peritübüler kılcıl damarlar ve proksimal kıvrımlı tübüllerin etrafındaki interstisyel fibroblastlar tarafından üretilen 34 kDa moleküler ağırlığa sahip bir glikoprotein hormonu olan eritropoietinin (EPO) ana kaynağıdır. EPO, kemik iliğinde kırmızı kan hücresi üretimini uyarmakta ve hemoglobin homeostazını tetiklemektedir. Üremiye bağlı eritropoez inhibitörleri eritrosit ömrünü kısaltarak ve demir eksikliğine neden olarakta KBH anemisine katkıda bulunabilmektedir. KBH'de anemi; düşük yaşam kalitesi, artmış kardiyovasküler hastalık insidansı, daha yüksek hastaneye yatış oranları, bilişsel bozukluk ve mortalite gibi kötü sonuçlarla ilişkilidir (71). Demir ve rekombinant eritropoietin ve sentetik türevleri (ESA) (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa, metoksi polietilen glikolepoetin beta, toplu olarak eritropoez uyarıcı ajanlar olarak bilinir) özellikle kombinasyon halinde kullanıldığında insanlarda kan transfüzyonu ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Fakat yapılmış bir sistematik derleme çalışmasında 33 çalışmanın 27'sinde, daha yüksek bir hemoglobini (tipik olarak 120-150 g/L) hedeflemek için ESA kullanımının, daha düşük bir hemoglobine kıyasla artmış inme, hipertansiyon ve vasküler erişim trombozu riskleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (72). ESA'larla tedaviye yanıt genellikle KBH hastalarında yaygın olan demir eksikliği ile sınırlıdır. Oral demir takviyeleri erken dönem KBH hastalarında daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İntravenöz demir takviyelerinde ise oral replasman tedavilerine göre daha hızlı hemoglobin artışı sağlandığı tespit edilmiştir (73).

2.2.5.2. Kronik Böbrek Hastalığının Kemik Sistemine Etkileri

Sağlıklı böbrek, bağırsak emilimini (D vitamini kalsitriole dönüştürerek) ve renal tübüler atılımı (paratiroid hormonunun negatif geri besleme kontrolü altında) düzenleyerek serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarını sıkı bir şekilde düzenlemektedir. Kemik mineral bozuklukları KBH'nin yaygın komplikasyonlarından biridir ve kalsiyum, fosfat, PTH veya vitamin D metabolizması anomalilerinin bir tanesi veya kombinasyonları şeklinde prezente olabilmektedir. KBH ilerledikçe, aktif D vitamini eksikliği artar ve kemik osteoklast aktivitesinin uyarılmasına yol açan hipokalsemi ve ikincil (ve sonunda üçüncül) hiperparatiroidizm ile sonuçlanmaktadır. Ortaya çıkan kemik anormallikleri tipik olarak turnover, mineralizasyon ve hacim açısından sınıflandırılmakta ve tipik olarak birkaç yıl diyaliz tedavisinden sonra SDBY'de ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, kemik metabolizmasındaki subklinik değişiklikler KBH'nin çok daha erken aşamalarında ortaya çıkar ve bazı kişilerde KBH'nin erken aşamalarında ciddi düzensizlikler vardır (74). 2013 yılında yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler, kemik fibroblast büyüme faktörü 23 ve kofaktör Klotho'nun, KBH hastalarında - adinamik kemik hastalığı (düşük kemik döngüsü ile karakterize edilmekte)- baskın gibi görüldüğü zaman da dahil KBH'nin erken evrelerinde, olabileceğini göstermektedir.

Tedavi kılavuzları, fosfatın diyetle kısıtlanmasını ve 0,87 mmol/L ile 0,49 mmol/L arasında serum fosfat konsantrasyonları elde etmek için kalsiyum veya kalsiyumsuz fosfat bağlayıcıların kullanılmasını önermektedir. Altmış çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede, sevelamer hidroklorürün serum fosfat ve PTH'yi, kalsiyum bazlı ajanlardan daha fazla azaltmasına rağmen, sevelamer kullanımının daha yüksek gastrointestinal yan etki riski, ancak daha düşük hiperkalsemi riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (75). Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) kılavuzu, serum kalsitriol konsantrasyonları dolduğunda (>30 ng/mL) ve serum PTH miktarları normalin üstünde olduğunda KBH evre 3 ve 4 olan kişilere oral aktif D vitamini tedavilerinin verilmesini önermektedir. Aktif vitamin D ile tedavinin artmış serum fosfat ve kalsiyum konsantrasyonları ile ilişkili olduğu tespit edilmişse de, 16 adet çalışmanın dahil olduğu sistematik bir derleme çalışmasında vitamin D'nin serum PTH değerlerini düşürdüğü ve SDBY'ye ilerleme riskini arttırmadığı tespit edilmiştir (76).

2.2.5.3. Kronik Böbrek Hastalığının Kardiyovasküler Sistem Üzerine

Etkileri

Kardiyovasküler mortalitenin GFR'si 1,73 m² başına 60 mL/dk'dan az olanlarda kişilerde %57, mikroalbuminüri hastalarında KBH olmayanlara göre %63 daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (77). Strok riskinde, GFR'deki her 10 mL /1,73 m²'lik azalma başına için %7 ve albümin/kreatinin oranındaki her 25 mg/mmol artış için %10 artığı tespit edilmiştir. Her ne kadar bireyin bu sonuçlarla ilgili gelecekteki riskini tahmin etmek için risk tahmin modelleri geliştirmek için çeşitli girişimlerde bulunulmuş olsa da, hiçbiri klinik karar verme sürecini iyileştirmek için doğru tahminler sağlama yeteneğine kabul edilebilir seviyede doğrulanmamıştır (67).

Klinik uygulama kılavuzları, KBH ve akut koroner sendromlu bireylerde genel popülasyona benzer antiplatelet tedavi yaklaşımlarını önermektedir. Bununla birlikte, KBH'li 27139 katılımcı ile yapılan 50 çalışmanın sistematik bir incelemesi, antitrombosit ajanlar ilerde gerçekleştirilecek miyokard enfarktüsü riskini %13 azalttığı bulunurken, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm ve inme riski üzerinde net etkilerinin ise belirsiz olduğunu bulmuştur (78). Antiplatelet ajanlarla yapılan tedavinin aynı zamanda %33'lük artmış majör kanama riski ve %49'luk minör kanama riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir, bu da vasküler olay riski daha düşük olan kişilerde (KBH evre 1 ve 2) antitrombosit tedavi zararlarının yararlarını aştığının göstergesidir. Hiperlipidemi için, uluslararası kılavuzlar arasındaki varyasyonlar, KBH olan insanlar arasında statinlerin etkinliğindeki belirsizlikleri yansıtmaktadır (79). Toplamda 51099 katılımcının dahil olduğu 80 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, statinlerin KBH'li diyaliz almayan kişilerde tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %19, kardiyovasküler mortaliteyi %22 ve kardiyovasküler olayları %24 azalttığı gösterilmiştir (80). 9287 KBH hastası hakkında veri sağlayan 11 çalışmanın metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada, KBH olan kişilerde kan basıncının düşürülmesinin SDBY'ye ilerleme riskini %21 oranında azalttığını ancak bu durumun sadece proteinürisi olan hastalarda sağlandığını göstermiştir (81).

2.2.5.4. Kronik Böbrek Hastalığının Kanser Üzerine Etkileri

Nüfus temelli kohort çalışmaları, diyalize bağlı SDBY'li kişilerin normal popülasyona göre %10-80 oranında daha fazla kanser riskine sahip olduğunu gösterirken, böbrek nakli alıcılarının genel popülasyona göre kanser riski 1,9–9,9 kat

arttığı tespit edilmiştir (82). Kanser riski, kanser bölgesine göre değişmektedir, renal bölge ve tiroid kanserleri özellikle artmaktadır. Transplantasyondan sonra, genitoüriner bölgeler, Kaposi sarkomu, lenfoma, melanom ve baş ve boyun kanserleri dahil olmak üzere bağışıklık eksikliği ve virüs enfeksiyonu ile ilişkili kanser oranları önemli ölçüde artmaktadır (83). Böbrek replasman tedavilerine bakılmaksızın SDBY'li kişiler için meme veya prostat kanseri riskinin arttığına dair bir kanıt yoktur. Risk artışlarının nedeni çok faktörlü olabilir ve her faktörün göreceli katkısı kanser bölgelerini farklı şekilde etkileyebilmektedir. Potansiyel faktörler arasında KBH'nin nedeni, immünsüpresif ajanlara maruz kalma, edinilmiş renal kistik hastalık ve kronik üreminin neden olduğu bağışıklık düzensizliği bulunmaktadır. Daha az gelişmiş KBH'si olan kişiler için, kanser riskinde cinsiyet farklılıkları mevcut olabilmekte, erkeklerde (kadınlarda değil) GFR'de her 10 mL/1,73 m² düşüşte %17 artmış kanser riski olduğu bildirilmektedir. Orta KBH'li erkeklerde sağlıklı erkeklere kıyasla %39 artmış kanser riski mevcut olduğu da yayınlarda belirtilmiştir (84).

KBH'li kişilerde artan kanser riskine rağmen, şu anda genel popülasyona sunulanın ötesinde gelişmiş kanser taraması önerilmemektedir. Ayrıca, kanser tarama testlerinin KBH olan kişilerde farklı performans gösterdiğine ve bu nedenle test sonucunun genelleştirilemeyebileceğine dair literatür bilgileri de mevcuttur. KBH olan kişilerde tanısal görüntüleme ve izleme konusunda benzer endişeler vardır (85).

2.2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Renal Replasman Tedavileri

Renal replasman tedavisi (RRT) alan hasta sayısı yıllara göre değişimler gözlenmektedir. Son yıllarda bazı ülkelerde görülen artışa rağmen diğer bazı ülkelerde RRT tedavisinde azalmalarda tespit edilmiştir. RRT insidansını etkileyen birçok faktör vardır: SDBY, diyabet ve bağlı komplikasyonların insidansı, RRT için alt yapı durumu ve sağlık sistemlerinin kapsayıcılığı ve RRT sağlamak için kaynakların mevcudiyeti gibi. RRT zor ve maliyetli bir tedavidir. SDBY gelişecek bütün hastaların ve aile fertlerinin yoğun eğitim programlarına alınması gerekliliğide göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyalize başlama kararını verebilecek tek bir metot yoktur. Düşük GFR, yükselen serum fosfat ve düşen serum bikarbonat, SDBY'yi gösterebilmektedir ancak bu seviyelerin kas kütlesi ve protein alımından da etkilendiği göz önünde tutulmalıdır. Düşen serum albümin seviyesi üremiye sekonder yetersiz beslenmede olduğu gibi enflamatuvar durumları da gösterebilmektedir.

Diyaliz başlangıcındaki GFR düzeyleri yıllar içinde artış göstermektedir. Japon hastaların diyaliz başlangıcında ortalama GFR (ml/dak/1.73 m²) 1989'da 5,0'dan 2007'de 6,5'e yükseldiği gösterilmiştir (86). Birleşik Krallık'ta diyalizin başlangıcındaki ortalama GFR, 1997'de 6'dan 2014'te 8,6'ya yükseldiği de gösterilmiştir (87). 1996'da Amerika Birleşik Devletleri'nde, SDBY vakalarının %13'ü RRT'ye 10 ml/ dak/1.73 m² veya daha yüksek bir GFR ile başladığı tespit edilmiştir. Bu değer 2010'da %43'e yükselmiştir ancak 2015'te %39'a düştüğü tespit edilmiştir (88). Nüfusun giderek yaşlanması diyalize başlayan kişilerin yaş ortalamalarını yükseltmiştir; Japonya'da diyaliz başlangıç ortanca yaşı 1989 ile 2007 arasında 59'dan 68'e yükseldiği bulunmuştur (86).

SDBY hastalarının hangi diyaliz metoduna göre tedavi edileceği de ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ve oturmuş sağlık sistemi olan ülkelerde hemodiyaliz tercih edilmektedir. SDBY hastaların birçoğu her iki diyaliz metoduna da uygun olmaktadır. Retrospektif ve prospektif randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalar, hemodiyaliz ve periton diyalizi (PD) arasında anlamlı bir survey farkı gösterememiştir. Koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğine sahip kişilerde periton diyalizinin uzun sürede hemodiyalizden daha dezavantajlı yönlerinin olabileceğine dair bazı kanıtlar mevcuttur (89). Bu bulgu, hızlı sıvı değişimlerinden sakınarak ve kalpte daha az iskemik “stres” e neden olarak PD'nin bu tür hastalar için daha “iyi” olduğu konusunda yaygın olarak ifade edilen bir görüşle çelişmektedir. PD alan hastaların iyi bir planlama yapılmadan hemodiyalize geçmeleri bazı çalışmalarda artmış mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (89).

2.2.6.1. Hemodiyaliz

Diyaliz, elektrokimyasal konsantrasyon gradyanı boyunca yarı geçirgen bir zar boyunca çözüldükteki moleküllerin difüzyonu olarak tanımlanmaktadır. Hemodiyalizin temel amacı, normal böbrek fonksiyonunun karakteristiği olan hücre içi ve hücre dışı sıvı ortamını restore etmektir. Bu, üre gibi çözünen maddelerin kandan diyalizata taşınması ve bikarbonat gibi çözünenlerin diyalizattan kana taşınması ile gerçekleştirilmektedir. Çözünen madde konsantrasyonu ve molekül ağırlığı difüzyon oranlarının birincil belirleyicisidir. Üre gibi küçük moleküller hızlı bir şekilde yayılırken, fosfat, β 2-mikroglobulin ve albümin gibi bölümlere ayrılmış ve daha büyük moleküller ve p-kresol gibi proteine bağlı çözünenler çok daha yavaş yayılmaktadır. Difüzyona ek olarak çözünen maddeler, hidrostatik veya ozmotik basınç gradyanları

tarafından ultrafiltrasyon adı verilen bir işlemle yönlendirilen konvektif bir işlem vasıtasıyla membrandaki gözeneklerden geçebilmektedir. Ultrafiltrasyon sırasında çözünen konsantrasyonlarda bir değişiklik yoktur, asıl amaç aşırı toplam vücut suyunun giderilmesidir (90).

Her diyaliz seansı için hastanın fizyolojik durumu, diyaliz seansın hedefleriyle doğru bir şekilde yapılması için değerlendirilmelidir. Bu ise istenen oranları ve toplam çözünen madde ve sıvı uzaklaştırma miktarını elde etmek için diyaliz reçetesinin ayrı fakat ilgili bileşenlerinin birleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Böbrek eksresyon fonksiyonunu yerine geçerek diyaliz, üremik sendrom olarak bilinen semptom kompleksini ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır ancak üremide spesifik çözünen maddelerin birikmesine belirli hücrel veya organ işlev bozukluğuna sebep olduğundan bu eksresyonun zor olduğu kanıtlanmıştır (91).

Üremi hastalarında biriken ve çözünen maddelerin belirlenmesi, diyaliz dozunun hesaplanması ve iletildiği gibi yeterliliğinin belirlenmesi için dayanak noktası haline gelmiştir. Diyaliz yeterliliğinin kesin standartları ve hedefleri, protein katabolizmasının bir yan ürünü olan ve kolayca, doğru bir şekilde ölçülebilen ürenin temizlenmesine dayanır. Ne lipofilik ne de yüksek oranda proteine bağlı olan üre dağılım hacmi, toplam vücut suyunu yansıtır. Sonuç olarak üre, değişen kan konsantrasyonlarına dayanan matematiksel modelleme yoluyla diyaliz yeterliliğini ölçmek için kullanışlı bir moleküldür (92). Üre kinetik modellemesi, bilinen herhangi bir çözünen maddenin kinetik modellemesinden daha iyi morbidite ve mortaliteyi öngörmektedir. Uzaklaştırılması gereken üre miktarı genellikle matematiksel hazırlanmış formüllerin kullanılmasıyla hastanın vücut boyutuna göre hesaplanmaktadır. Üre klerensini hastadaki dağılım hacmi ile ilişkilendiren Kt/V_{urea} , burada K diyalizörün üre klerensi, t diyaliz süresidir ve V_{urea} hastanın üre dağılım hacmidir. Bu denklem, diyaliz dozunu hesaplamak için nefroloji topluluğu tarafından kolayca benimsenmiştir. Fakat bazı araştırmacılar çözünen klerens miktarının hastanın vücut yüzey alanına göre değil dağılım hacmine göre ayarlanmasının küçük hastalarda ve kadınlarda düşük dozla sonuçlanabileceğini söylemişlerdir. Vücut büyüklüğü konusunda açıklığı ayarlamak için alternatif araçlar önerilmiş olsa da şu anda hiçbiri bakım standardını oluşturmamaktadır (93).

Orta moleküler ağırlıklı çözünenlerin (500 ila 30000 dalton) klinik sonuçlara göre temizlenmesinin önemi uzun zamandır tartışılmaktadır. Mevcut yüksek akımlı hemodiyaliz membranları, önceki nesil membranlardan daha büyük gözeneklere sahiptir

ve daha büyük üremik toksinlerin geçişine izin vermektedir. B2-mikroglobulin konsantrasyonunun ölçülmesi kolay olduğundan, orta moleküler ağırlıklı çözünenler için sıklıkla bir marker solute olarak kullanılmaktadır. Birkaç retrospektif gözlemsel çalışma, yüksek akım hemodiyaliz membranlarının kullanımı ile azalmış mortalite arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür (94). Bununla birlikte, orta moleküler ağırlıklı çözünenlerin artan klerensinin iyi bir şekilde güçlendirilmiş, prospektif randomize bir çalışmada kesin bir faktör olduğu gösterilmemiştir.

Diyaliz reçetesinin önemli bir bileşeni, çözünen maddeleri ve biriken fazla sıvıyı güvenle çıkarma yeteneğini etkileyebilen tedavi süresidir. 1980'lerde, yeterli üre klerensi seviyesini korurken maliyetleri azaltmak için tedavi süresini kısaltmak ABD'de yaygın bir uygulama haline geldi. Bununla birlikte, sonraki çalışmalar sonuçların daha kısa tedavi sürelerinden olumsuz etkilendiğini ortaya koymuştur (95). Daha uzun tedavi süreleri savunucuları, tedavi sürelerinin uzadığı Avrupa ve Asya'daki daha iyi sonuçlara dikkat çekmektedirler (96). Diyalizle daha fazla kilo alan hastalar ölüm riski altındadır ve bu tür hastalar için sıvı dengesinin korunmasına yardımcı olmak amacıyla genellikle daha uzun bir tedavi süresi gereklidir. Bununla birlikte bugüne kadar, kontrollü çalışmalarda farklı sıvı giderme stratejilerini değerlendirmek için çok az çaba gösterilmiştir (97). Uzatılmış tedavi süreleri, genel çözünen klerens üzerinde mütevazı bir etki yaratırken kan basıncı kontrolünü ve fosfat giderimini açıkça artırmaktadır. Geceleri verilen uzun süreli tedavilerin pratik olup olmadığı ve diyalize giren hastaların çoğu tarafından kabul edilip edilmeyeceği belirsizdir (98).

Kırk yıldan uzun bir süredir hemodiyaliz için standart program, büyük ölçüde lojistik ve maliyet endişeleri nedeniyle haftada üç seans olmaya devam etmiştir. Her ne kadar birçok merkez, daha az hemodiyalizli hastayı tedavi etmiş olsa da bu tür bir tedaviden sonra sonuçların sistematik bir değerlendirilmesi şu anda yürütülmemektedir. Mevcut raporların çoğu vaka-kontrol çalışmalarından veya kontrolsüz girişimsel çalışmalardan alınmıştır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümlerinin daha sık diyaliz tedavileri ile iyileştiği görülürken anemi kontrolü ve kalsiyum fosfat metabolizması bu iyileşmenin diğer nedenleri olduğu göz önünde tutulmalıdır. Yakın zamanda yapılan randomize, kontrollü bir pilot çalışma; günlük gece hemodiyalizini geleneksel üç haftada bir hemodiyalizle karşılaştırmıştır. Primer analizde günlük diyaliz ile tedavi edilen grupta geleneksel yol ile karşılaştırıldığında sol ventrikül kütlelerinde anlamlı bir azalma varlığı tespit edilmiştir. Kan basıncı kontrolü, serum kalsiyum-fosfor ürünü ve seçilmiş yaşam kalitesi ölçümlerinde de iyileşmeler gözlenmiştir. Bütün bu çalışmalar

bize diyaliz zamanı ile ilgili literatürde oturmuş bir zaman aralığının olmadığını göstermektedir (99).

Hemodiyaliz komplikasyonlarına bakıldığında ilk sırada intradiyalitik hipotansiyon gelmektedir. Hipotansiyon; tedavilerin %10 ila %30'unda izlenmekte ve semptom vermeyen ataklardan miyokard iskemisi, kardiyak aritmiler, vasküler tromboz, bilinç kaybı, nöbetler veya ölümlerle sonlanan organ perfüzyonu bozuklukları gibi çok sayıda komplikasyonlara neden olmaktadır (100). Sık uygulanan hemodiyaliz sebebi ile olan iskemik kalp hasarı (miyokardiyal iske mi), hipotansiyonun başat bir sebebidir ve fazla ultrafiltrasyon oranlarında daha sık tespit edilmektedir. Fakat daha uzun ve daha sık diyaliz tedavilerinde daha az görülmektedir (101). Hipotansiyon için acil tedavi; hastayı Trendelenburg pozisyonuna almak, ultrafiltrasyon miktarını düşürmek veya durdurarak, %0,9 izotonik salin (gerekirse ≥ 100 ml) bolusları zerk ederek dolaşımdaki kan hacmini artırmaktır. Önleyici planlar, anemi ve hipoalbumineminin normale getirilmesi ve konjestif kalp yetmezliği veya aritmilerin tedavi edilmesi, diyalizden önce antihipertansif ilaçlardan sakınılması, diyalizden önce ve diyaliz sırasında yiyeceklerden sakınılmasını içermektedir (102).

Diyaliz sırasında kalp aritmiler sıktır ve genellikle multifaktöriyeldir. Erişkin diyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kardiyomiyopati, üremik perikardit, sessiz miyokard iskemisi ve iletim sistemi kalsifikasyonu gibi aritmiye sebep olan patolojiler sık görülmektedir. Ek olarak, sıvı-elektrolit ve asit baz homeostazdaki sürekli değişiklikler ile birleştirilen çoklu ilaç kullanımı intradiyalitik aritmileri egzajere etmektedir. Standart 12 derivasyonlu bir EKG'de maksimum ve minimum QTc aralığı arasındaki fark olan QTc dispersiyonu, hemodiyalizden sonra uzamakta ve diyaliz alanlarda kardiyak komplikasyonların prognostik bir ögesi olarak önerilmiştir (103).

Kardiyak arrest 100.000 hemodiyaliz seansında 7 defa olduğu ortalama olarak görülmektedir ve yaşlılarda, diyabetlilerde ve santral venöz kateter takılı hastalarda daha sık izlenmektedir (104). Diyaliz esnasında ani ölümler, haftada üç kez diyaliz alan hastalarda üç günlük (klasik hafta sonu) diyaliz sonrası boşluktan sonra daha sık izlenmektedir (105).

Arteriyovenöz fistül (AVF) veya arteriyovenöz greftin (AVG) tatbiki sonrasında, ele giden kan akışında azalma olmaktadır. Klinik olarak anlamlı iske mi genellikle gözlenmese de semptomlar özellikle diyabetik veya periferik vasküler hastalığına sahip yaşlılarda nispi daha fazla görülmektedir. Diyaliz bağlantılı steal sendromu üst kol

AVF'lerinde (%4) hem AVG'lere hem de önkol AVF'lerine (%1) kıyasla daha sıklıkla izlenmektedir (106).

Nörolojik komplikasyonlar; kas krampları, huzursuz bacak sendromu, nöbetler ve baş ağrısı izlenebilmektedir. İntradiyalitik nöbetler diyaliz alanların %10'undan daha azında görülür ve fokal nöbetlerden ziyade genel eğilimi generalize nöbetler şeklinde izlenmektedir, ancak bu nöbetlerin kontrolü kolay olabilmektedir. Buna ilaveten, fokal veya refrakter nöbetler fokal nörolojik hastalık, önemiyetlede kafa içi kanama için uyarı olabilmektedir. Diyaliz alanlarda baş ağrısı sık görülmekte ve genellikle diyaliz esnasında gelişen bulantı ve kusma sonrasında yoğun ve zonklayan bifrontal yapıda olmaktadır. Çoğu kez sırtüstü yatıldığında artmakta ancak bu baş ağrıları süresince görsel rahatsızlıklar izlenmemektedir (107).

Hematolojik komplikasyonları ise komplement aktivasyonu ve diyaliz sebebi ile olan nötropeni, intradiyalitik hemoliz, hemoraji, trombositopeni sayılabilmektedir. Özellikle selülözden yapılan diyalizörlerde kompleman aktivasyonu izlenebilmektedir. Bu durum aktivasyon ve dolaşımdaki nötrofillerin endotelial kılcal pulmoner vaskülarite adhezyonunun artmasıyla beraber, 15 dakika süren diyalizden sonra geçici nötropeniye, akabinde 1 saat sonra geri tepen lökositoya sebep olabilmektedir (108). Akut hemoliz; hatalı diyaliz ekipmanı, kimyasallar, ilaçlar, toksinler veya hasta ile ilgili faktörlerden kaynaklanabilmektedir. Kanama ilişkili komplikasyon özellikle üremik kanama diyatezini arttıran intradiyalitik antikoagülasyon kullanımı ile bağlantılı olmaktadır. İlaveten, diyaliz alan kişiler gastrointestinal, subdural, perikardiyal, plevral, retroperitoneal ve hepatik subkapsüler boşluklar ve oküler ön kamara gibi belirli bölgelerde spontan kanamaya eğilimlidirler (103).

Hemodiyalizin kontrendikasyonları mutlak ve göreceli olarak ikiye ayrılmaktadır.

-Mutlak kontrendikasyonları;

- Vasküler geçişin olmaması
- Hemodiyaliz prosedürlerine ciddi intolerans
- Uygun tesis yokluğudur.

-Göreceli kontrendikasyonları ise;

- Zor vasküler geçiş
- Kardiyak yetmezlik
- Koagülopati

- İğne fobisi sayılmaktadır.

2.2.6.2. Periton Diyalizi

Periton diyalizini, dünya genelinde 200.000 SDBY hastasının kullanmakta olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayı diyaliz alanların yaklaşık %7'sini ifade etmektedir. PD'de periton boşluğu, kalıcı kateter ile günde dört veya beş defa değiştirilen 2 ila 2,5 litre steril, çoğu kez glikoz içeren diyaliz sıvısı ile gerçekleştirilmektedir. Diyaliz sıvısı plastik torbalarda muhafaza edilmektedir. Periton diyalizinde periton zarı, periton kılcal damarları vasıtasıyla endojen bir diyaliz membranı olarak fonksiyon görür. Bu membran etrafında, atık ürünler diyalizat içine çekilmekte ve fazla vücut sıvısı, glikoz veya diyaliz sıvısındaki diğer bir ozmotik ajan vasıtasıyla yapılan osmoz [ultrafiltrasyon (UF)] ile ekskrete edilmektedir. Periton diyalizi çoğu kez günde 24 saat ve haftada 7 gün tatbik edilmektedir. Bazı kliniklerde hastaların takribi üçte birine otomatik periton diyalizi (APD; bazen de sürekli döngüsel periton diyalizi [CCPD] olarak da anılır) uygulanmaktadır (103).

Periton diyalizindeki genel kontrendikasyonlar; büyük diyafragmatik kusurlar, aşırı peritoneal adezyonlar, cerrahi olarak düzeltilemez karın fıtığı veya akut iskemik veya enfeksiyöz bağırsak hastalığı olarak belirlenmiştir. PD alan kişilerin çoğu rekürrent peritonit veya başka kateter ile bağlantılı durumlar nedeni ile hemodiyaliz gibi diğer renal replasman tedavilerine geçiş yapmak zorunda kalmaktadırlar. Hemodiyalizden periton diyalizine geçiş ise diğer durum kadar yoğun olmamaktadır (103).

Periton diyalizi özellikle diyaliz tedavisine yeni başlayan kişilerde bazı kolaylıklar sağlamaktadır. Periton diyalizi, görel olarak stabil kan kimyası ve vücut hidrasyon durumu ile ilişkili; büyüklük olarak küçük solütlerin ve fazla vücut suyunun yavaş, sürekli, fizyolojik bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. İkinci olarak bir damarsal girişime gerek olmaması gösterilmektedir. Vasküler girişimin sağlanamaması ve hemodiyalizde olan kan-membran temasının olmaması periton diyalizinde katabolik uyarınları hemodiyalizden daha az belirgin hale getirmektedir. Ayrıca rezidüel böbrek fonksiyonu, periton diyalizi alan kişilerde hemodiyaliz alan kişilere göre daha iyi korunmaktadır.

Periton diyalizi çoğu kez evde tatbik edilen bir tedavidir ve hastaların birçoğu torbalarını kendileri değiştirebilmeleri için eğitime alınmaktadır. Evde diyaliz alan kişilerin yaşam kaliteleri hastanelerde diyaliz alan hemodiyaliz hastalarına göre daha

yüksek olmaktadır. Periton diyalizinde kişilerin kliniğe giriş sayıları azalmakta ve şehirlerinden dışarı çıkabilme olanakları artmaktadır. Bazı çalışmalar, periton diyalizi alan hastaların transplantasyon sonrasında greft fonksiyonlarının daha hızlı ilerlediğini de göstermektedir (109). Çocuklarda ise periton diyalizinin hemodiyalize göre uygulanabilme olanağının çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Periton diyalizinin komplikasyonlarının önemli bir bölümü kateterle ilişkili olmaktadır. Kateterle bağlantılı problemler, bütün periton diyalizi alan kişilerin %20'sinde hemodiyalize kalıcı dönüşün ana nedenini teşkil etmektedir. Periton diyalizinde kateterler en uygun olarak ameliyathane ortamında takılmalıdır. Operasyondan önce, Staphylococcus Aureus'un nazokomiyal taşıyıcılığın önlenmesinde lokal olarak uygulanan antibakteriyel ajanların (mupirosin gibi) kullanılması, kateter ile ilişkili enfeksiyonları engellemede yararlı olduğu gösterilmiştir. Birinci veya ikinci kuşak sefalosporinin tek doz ameliyat öncesi intravenöz dozu da önerilmektedir. Vankomisine resisten enterokok gelişmesini engellemek için vankomisinin profilaktik bir ajan olarak kullanımı önerilmemektedir (103).

Periton diyalizinin kontrendikasyonları ise:

- Fonksiyonel olmayan peritoneal kavite
 - Peritoneal Fibrozis
 - Plöroperitoneal Kaçak
 - Kullanılmayan Peritoneal Kavite (Body Mass İndeks $\geq 35m^2$)
 - Cerrahi Kontrolde Olmayan Herni
 - Diyalize Devam Edememe
- Ciddi Hiperkalemi
- Ciddi Respiratuvar Yetmezlik
- Akut İskemik veya Enfektif Barsak Hastalıkları
- Yüksek Volüm Yüklenmesi sayılmaktadır.

2.2.6.3. Böbrek Transplantasyonu

Böbrek nakli SDBY hastalarında mortaliteyi ve morbiditeyi düzeltten en uygun müdahaledir. İlk denendiğinde mortalitesi yüksek olmasına rağmen bugün dünya genelinde uygulanan standart güvenli bir prosedür olmuştur. Naklin yoğun olduğu ülkeler; ABD, Çin, Brezilya ve Hindistan olurken nakle en rahat ulaşılabilen ülkeler ise Avusturya, ABD, Hırvatistan, Norveç, Portekiz ve İspanya gibi ülkelerdir (110).

Böbrek nakli diyaliz prosedürlerine göre sağkalımı daha yüksek oranda arttırmaktadır. ABD'de transplantasyon bekleme listesinde yer alan 46.164 hastadan yapılan bir çalışmada, 1991-1997 yılları arasında, transplantasyon alıcıları için mortalite, 3 yıldan fazla takip sonrasında transplant bekleme listesinde kalanlara göre %68 daha düşük olduğu bulunmuştur (111).

Böbrek transplantasyonunun kontrendikasyonlarına baktığımızda

Kesin kontrendikasyonlar:

- Akut malign durumlar (Melananöz olmayan deri kanserleri hariç)
- Human Immunodeficiency Virus (HIV) bulaşı olanlar
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Kronik hastalıkları olanlar
- Kontrol altında olmayan psikoz durumları
- Madde bağımlılığı
- Son dönem kalp, akciğer veya karaciğer patolojilerine sahip olanlardır.

Göreceli kontrendikasyonlar:

- Akut koroner durumlar veya ileri kalp yetmezliği
- Siroz veya hepatik fibrozis
- İleri yaş
- Morbid obezite
- Sigara kullanımı
- Aktif peptik ülser
- Kötü psikososyal ortamda yaşam sayılabilmektedir.

3. MATERYAL METOD

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Bu çalışma Ocak 2019 ile Nisan 2020 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi İç Hastalıkları Bölümü Diyaliz Ünitesi'nde ve Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde daha önce sekonder hiperparatiroidi nedeni ile paratiroidektomi yapılmış 16 HD hastası ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi benzer sekonder hiperparatiroidisi olan 15 kontrol HD hastası üzerinde gerçekleştirilmiştir. Dahil edilen hastalar (n = 31) 4 saatlik seanslarda haftada üç seansta en az 3 ay boyunca stabil ve düzenli hemodiyaliz programında idi. Kuru vücut ağırlıkları klinik yöntemlerle belirlenmişti. Hastalara 1,8 m² yüzey alanı ve bikarbonat bazlı diyalizat ile diyaliz yapılmaktaydı. Diyalizat akış hızı 500 mL/dk ve kan akışı 300-350 mL/dk aralığındaydı.

Çalışmamıza başlamadan önce İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Ve Yayın Etiği Kurulu'ndan onam alındı (karar no: 2019/342). Hastalara girişimsel hiçbir işlem yapılmadı ve tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

Çalışmamızda hasta grubu olarak sekonder hiperparatiroidiye bağlı paratiroidektomi operasyonu geçirmiş SDBY'li HD tedavisi alan 8 erkek, 8 kadın hasta ile kontrol grubu olarak paratiroidektomi operasyonu geçirmemiş SDBY'li HD tedavisi alan 8 erkek, 7 kadın toplamda 31 hastanın ekokardiyografi (EKO), 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ve labaratuvar verileri elde edildi.

HD tedavisi reçetesi, diyaliz parametrelerinin yeterliliği, ilaçların mevcut ve önceki kullanım listesi dahil olmak üzere hastaların demografik özellikleri ve klinik parametreleri hakkında bilgi, her merkezin tıbbi kayıtlarından ve ayrıca olgu sunum formu kullanılarak hastalardan elde edilmiştir.

Hasta grubunun preoperatif ve postoperatif (son labaratuvar değerleri), kontrol grubunun ise en son ki; hemoglobin, hematokrit, albümin, total protein, düzeltilmiş kalsiyum değeri, fosfor, kalsiyum fosfor çarpımı ve parathormon değerlerini merkezlerin veri tabanını kullanarak elde ettik. Kalsiyum ve fosfor Abbott marka C16000 model cihaz kullanılarak spektrofometrik yöntem ile çalışılmıştı. PTH, Siemens marka adviaceutaurxpt model cihaz kullanılarak kemiluminesans yöntem ile çalışılmıştı. Hemoglobin ve hematokrit, Sysmex marka xn-1000 model cihaz ile çalışılmıştı.

Her iki gruba hemodiyaliz çıkışı EKO tecrübesi yüksek olan tek bir kardiyoloji doktoru tarafından Ge Vivid S5 EKO cihazında; ejeksiyonfraksiyonu (EF), interventriküler septum kalınlığı (IVST), pulmoner arter basıncı (PAB), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPWD), sol ventrikül diyastolik çap (LVDD), sol ventrikülsistolik çap (LVSD), IVC (inferior vena kava) inspiyum çapı, IVC ekspiyum çapı ölçümü yapıldı. IVC subksifoid alandan longitudinal aksta hepatic ven birleşim yerinin 1 cm altından, sağ atriyuma giriş noktasından ölçüldü. IVC'nin inspiyum ve ekspiyum sırasında ölçümleri kaydedildi. İnterventriküler septal kalınlık, arka duvar kalınlığı ve LV iç boyutları ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri doğrultusunda diyastol ve sistol sonunda yapıldı (112). Sol ventrikül kütlesi (LVM) regresyon denklemi ile hesaplandı. Devereux ve Reichek tarafından tarif edilen LVM = $1.04 \times [(IVST + PWT + LVDD)^3 - LVDD^3] - 13,6 \text{ g/m}^2$ cinsinden sunulan LVMI'yı belirlemek için vücut yüzey alanına bölünmüştür (113). LVH, erkekler için LVMI >114 g/m² ve kadınlar için >106 g/m², bir çalışmada LVH kriterleri olarak tanımlandı (114).

IVC kollaps endeksi (IVC-CI) (maksimum IVC-minimum IVC)/maksimum IVC olarak tanımlandı. İlk IVC-CI'ye göre hastalar kollaps grubu (IVC-CI $\geq 0,5$) ve kollaps olmayan gruba (IVC-CI <0,5) ayrıldı.

Her iki grup hastaya PM50 marka tansiyon holter cihazı ile 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılarak; 24 saatlik ortalama arter basıncı, ortalama nabız sayısı, 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı, 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı, Maksimum sistolik kan basıncı, Maksimum diyastolik kan basıncı, Minimum sistolik kan basıncı, Minimum diyastolik kan basıncı değerleri elde edildi. Ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı: $MAP = (2 \times BPd + BPs)/3$.

Ekokardiyografik inceleme ve hastalara ambulatuvar kan basıncı cihazı bağlanması hastaların hafta içi bir diyaliz seansı çıkışı yapılmıştır. Tüm hastaların son 10 hemodiyaliz seansı HD giriş ve çıkış sistolik-diyastolik kan basıncı değerlerinin ortalaması ve ultrafiltrasyon miktarı hesaplanarak çalışmamıza dahil edildi. Son olarak Kt/v (üre klirens değeri) değerleri merkezimiz veri tabanından elde edilerek hasta kayıt formlarına kaydedildi.

3.2. İstatiksel Yöntemler

Tanımlayıcı ve korelatif analizler SPSS 17 yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler Mann-Whitney U-testi ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher kesin testi kullanılarak analiz edildi. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ortalama (ort) \pm standart sapma (sd); nitel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında ise sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza katılanların demografik verilerine bakıldığında; katılımcıların paratiroidektomili hasta grubunda 8 (%50) erkek ve 8 (%50) kadından, kontrol grubunun ise 7 (%46,7) erkek ve 8 (%53,3) kadından oluştuğu tespit edilmiştir. Cinsiyete göre paratiroidektomili hasta ile kontrol grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,853$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarına bakıldığında hasta grubun $46,0 \pm 12,1$, kontrol grubunun $46,5 \pm 13,9$ olduğu tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,770$).

Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ay olarak ortalama diyaliz sürelerine bakıldığında hasta grubunun diyaliz süresi ortalama $165,6 \pm 63,2$ ay olduğu, kontrol grubunun ise $74,5 \pm 69,2$ ay olduğu tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0,001$). Paratiroidektomi olanların bu operasyon üzerinden ortalama ne kadar süre geçtiğine bakıldığında, bu sürenin $51,9 \pm 47,2$ ay olduğu tespit edilmiştir. Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama vücut kitle indekslerine bakıldığında hasta grubunda ortalama vücut kitle indeksi $23,9 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda ise $24,4 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ olduğu tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,984$).

Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama hemoglobin değerlerine bakıldığında hasta grupta $11,1 \pm 2,2 \text{ g/dl}$, kontrol grubunda $10,2 \pm 1,4 \text{ g/dl}$ olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,379$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama hematokrit değerlerine bakıldığında hasta grupta $33,9 \pm 6,8$, kontrol grubunda $32,2 \pm 4,7$ olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,770$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama albumin değerlerine bakıldığında hasta grupta $3,4 \pm 0,4 \text{ g/dl}$, kontrol grubunda $3,5 \pm 0,3 \text{ g/dl}$ olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,892$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama total protein değerlerine bakıldığında hasta grupta $7,1 \pm 0,7 \text{ g/dl}$, kontrol grubunda $7,2 \pm 1,0 \text{ g/dl}$ olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,770$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama kalsiyum değerlerine bakıldığında hasta grupta $8,8 \pm 1,2 \text{ mg/dl}$, kontrol grubunda $9,1 \pm 0,9 \text{ mg/dl}$ olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit

edilmemiştir (p=0,599). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama fosfor değerlerine bakıldığında hasta grupta $4,4 \pm 0,8$ mg/dl, kontrol grubunda $5,0 \pm 1,4$ mg/dl olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,358). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama kalsiyum fosfor çarpımı değerlerine bakıldığında hasta grupta $38,9 \pm 9,3$ mg²/dl², kontrol grubunda $47,1 \pm 14,0$ mg²/dl² olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p= 0,129). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama parathormon değerlerine bakıldığında hasta grupta $56,5 \pm 77,3$ ng/l, kontrol grubunda $899,1 \pm 587,2$ ng/l olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p<0,001). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama üre klirensi ölçümü (Kt/v) değerlerine bakıldığında hasta grupta $1,8 \pm 0,2$ kontrol grubunda $1,8 \pm 0,3$ olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p= 0,860) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Paratiroidektomili hastalar ile kontrol hastalarının demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Paratiroidektomili hastalar Ortalama±Standart Sapma n:16	Kontrol hastaları Ortalama± Standart Sapma n:15	p
Cinsiyet erkek n (%)	8(50)	7 (46,7)	0.853
Yaş (yıl)	46,0 ±12,1	46,5±13,9	0.770
Diyaliz süresi (ay)	165,6 ± 63,2	74,5 ± 69,2	0.001
Paratiroidektomi süresi (ay)	51,9 ± 47,2	-	
BMI (kg/m ²)	23,9 ± 4,1	24,4± 6,0	0.984
Hemoglobin (g/dl)	11,1 ± 2,2	10,2 ±1,4	0.379
Hematokrit (%)	33,9 ± 6,8	32,2±4,7	0.770
Albumin (g/dl)	3,4 ± 0,4	3,5 ±0,3	0.892
Totalprotein (g/dl)	7,1±0,7	7,2 ± 1,0	0.770
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	8,8 ±1,2	9,1 ±0,9	0.599
Fosfor (mg/dl)	4,4±0,8	5,0±1,4	0.358
Kalsiyum fosfor çarpımı(mg ² /dl ²)	38,9±9,3	47,1 ±14,0	0.129
Parathormon (ng/l)	56,5±77,3	899,1 ±587,2	0.000
Kt/v	1,8 ±0,2	1,8 ±0,3	0.860

BMI: Vücut kitle indeksi, Kt/v: Üre klirensi ölçümü

Paratiroidektomi yapılan hastalar ile paratiroidektomi yapılmayan kontrol grubunun ekokardiyografi ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı sonuçları incelediğinde; ejeksiyon fraksiyonu paratiroidektomili grupta %59,4 ± 3,1 iken kontrol grubunda % 59,3 ± 2,6 olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,980). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama interventriküler septum kalınlığı değerlerine bakıldığında hasta grupta 1,2 ± 0,2 cm, kontrol grubunda 1,8 ± 0,3 cm olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,202). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama pulmoner arter basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta 30,9 ± 5,8 mm/hg, kontrol grubunda 35,5 ± 5,8 mm/hg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,054). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama posterior duvar kalınlığı değerlerine bakıldığında hasta grupta 1,1 ± 0,1 cm, kontrol grubunda 1,1 ± 0,1 cm olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,800). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama sol ventrikül diyastolik çap değerlerine bakıldığında hasta grupta 4,8 ± 0,4 cm, kontrol grubunda 4,5 ± 0,6 cm

olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,151$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama sol ventrikül sistolik çap değerlerine bakıldığında hasta grupta $3,1 \pm 0,5$ cm, kontrol grubunda $3,1 \pm 0,6$ cm olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p= 0,770$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama IVC inspiriyum çapı değerlerine bakıldığında hasta grupta $0,8 \pm 0,2$ cm, kontrol grubunda $0,9 \pm 0,4$ cm olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,520$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama IVC ekspiriyum çapı değerlerine bakıldığında hasta grupta $1,6 \pm 0,2$ cm, kontrol grubunda $1,5 \pm 0,5$ cm olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,264$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama IVC kollaps indeksi değerlerine bakıldığında hasta grupta $\%47,7 \pm 8,4$, kontrol grubunda $\%40,7 \pm 14,3$ olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,232$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama 24 saatlik ortalama arter basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $85,4 \pm 17,3$ mmHg, kontrol grubunda $94,8 \pm 22,6$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,470$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama 24 saatlik ortalama nabız sayısı değerlerine bakıldığında hasta gruptadakikada $77,7 \pm 12,7$ atım, kontrol grubunda dakikada $81,5 \pm 14,9$ atım olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,626$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $69,7 \pm 15,1$ mmHg, kontrol grubunda $76,1 \pm 19,9$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,626$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $117,0 \pm 24,1$ mmHg, kontrol grubunda $130,1 \pm 28,4$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,358$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama maksimum sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $151,4 \pm 25,3$ mmHg, kontrol grubunda $158,9 \pm 34,3$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,572$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama maksimum diyastolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $93,1 \pm 14,1$ mmHg, kontrol grubunda $103,1 \pm 20,0$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir

fark tespit edilmemiştir ($p=0,232$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama minimum sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $91,2 \pm 23,9$ mmHg, kontrol grubunda $96,6 \pm 24,7$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p= 0,770$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının ortalama minimum sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $48,9 \pm 17,6$ mmHg, kontrol grubunda $51,3 \pm 16,8$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,654$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının hemodiyaliz girişi diyastolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $78,4 \pm 16,0$ mmHg, kontrol grubunda $82,7 \pm 15,8$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,806$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının hemodiyaliz girişi sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $126,2 \pm 29,7$ mmHg, kontrol grubunda $136,1 \pm 20,8$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,325$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının hemodiyaliz çıkışı diyastolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $66,5 \pm 14,8$ mmHg, kontrol grubunda $65,3 \pm 14,6$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,486$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının hemodiyaliz çıkışı sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında hasta grupta $105,2 \pm 26,5$ mmHg, kontrol grubunda $108,7 \pm 18,2$ mmHg olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,870$). Paratiroidektomili hasta ve kontrol gruplarının volüm değerlerine bakıldığında hasta grupta $2,4 \pm 0,7$ lt, kontrol grubunda $2,6 \pm 0,8$ lt olarak tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,683$) (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Paratiroidektomili hastalar ile kontrol hastalarının ekokardiyografi ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılması

	Paratiroidektomili hastalar Ortalama ± Standart Sapma n:16	Kontrol hastaları Ortalama ± Standart Sapma n:15	p
EF (%)	59,4 ±3,1	59,3 ±2,6	0.980
IVST (cm)	1,2 ±0,2	1,2 ±0,2	0.202
PAB (mmHg)	30,9 ±5,8	35,5 ±5,8	0.054
LVPWD (cm)	1,1 ±0,1	1,1±0,1	0.800
LVDD (cm)	4,8 ±0,4	4,5 ±0,6	0.151
LVSD (cm)	3,1±0,5	3,1 ±0,6	0.770
IVC İnspiriyum Çapı (cm)	0,8 ±0,2	0,9 ±0,4	0.520
IVC Ekspiriyum Çapı (cm)	1,6 ±0,2	1,5 ±0,5	0.264
IVC Kollaps İndeksi (%)	47,7±8,4	40,7 ±14,3	0.232
24 saatlik ortalama arter basıncı (mmHg)	85,4 ±17,3	94,8 ± 22,6	0.470
24 saatlik ort. nabız sayısı(dk)	77,7±12,7	81,5 ±14,9	0.626
24 saatlik ortalama diyastolik KB (mmHg)	69,7 ± 15,1	76,1 ± 19,9	0.626
24 saatlik ortalama sistolik KB(mmHg)	117,0 ±24,1	130,1 ±28,4	0.358
Maksimum sistolik KB (mmHg)	151,4 ± 25,3	158,9 ±34,3	0.572
Maksimum diyastolik KB (mmHg)	93,1 ± 14,1	103,1 ± 20,0	0.232
Minimum sistolik KB (mmHg)	91,2 ± 23,9	96,6 ± 24,7	0.770
Minimum diyastolik KB (mmHg)	48,9 ± 17,6	51,3 ± 16,8	0.654
Hemodiyaliz girişi diyastolik KB (mmHg)	78,4 ± 16,0	82,7 ± 15,8	0.806
Hemodiyaliz girişi sistolik KB (mmHg)	126,2 ± 29,7	136,1 ± 20,8	0.325
Hemodiyaliz çıkışı diyastolik KB (mmHg)	66,5 ± 14,8	65,3 ± 14,6	0.486
Hemodiyaliz çıkışı sistolik KB(mmHg)	105,2 ±26,5	108,7 ± 18,2	0.870
Volüm (lt)	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,8	0.683
Nabız basıncı (mmHg)	47,3 ± 14,6	54,0± 16,0	0.228
LV kitlesi (gr)	208.2 ± 52,5	201,3 ±70,0	0.692
LV kitle indeksi (birim)	124.0± 31,7	118,8 ± 39,4	0.654

Paratiroidektomi uygulanan hastalar ile kontrol hastalarının anti hipertansif ilaç kullanımı yüzdelere bakıldığında hasta grubunda 5 (%31,3) kişi, kontrol grubunda ise 8 (%53,3) kişi oldukları tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,213). Paratiroidektomi uygulanan hastalar ile kontrol hastalarının IVC Kollaps İndeksi yüzdelere bakıldığında hasta grubunda 5 (%31,3) kişi, kontrol grubunda ise 10 (%66,7) kişi oldukları tespit edilmiş, gruplar arasında

istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.049). Paratiroidektomi uygulanan hastalar ile kontrol hastalarının 24 saatlik ortalamadiyastolik KB 60 mmHg altında ve üstünde olarak gruplandırılarak kişi sayısı ve yüzdelere bakıldığında hasta grubunda 3 (%18,8) kişi, kontrol grubunda ise 3 (%20) kişi oldukları tespit edilmiş, gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0, 641) (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Paratiroidektomili hastalar ile kontrol hastalarının antihipertansif ilaç kullanımı, ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu, diyastolik hipotansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve nabız basınç yüksekliği yönünden karşılaştırılması

	Paratiroidektomili hastalar n:16	Kontrol hastaları n:15	p
Antihipertansifilaç kullananlar n(%)	5(31.3)	8(53.3)	0.213
IVCKollaps İndeksi <50 n(%)	5(31.3)	10(66.7)	0.049
24 saatlik Ortalama diyastolik KB<60mmHg n(%)	3(18.8)	3(20)	0.641
Nabız Basıncı>40 n(%)	9(56.3)	12(80)	0.152
LVDolanlar n(%)	11(68.8)	9(60)	0.716

LVD: Sol ventrikül hipertrofisi, IVC: Vena kava inferior, KB: Kan basıncı

Ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu olan hastalar ile olmayan hastalara göre gruplandırılmış örneklemimizde kişilerin demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçlarının kıyaslanması incelendiğinde: IVC kollaps indeksi 50'nin altında olan grupta 6 (%40) erkek, yaş ortalamasının $46,1 \pm 13,1$, toplam diyaliz süresi ortalamasının $92,9 \pm 81,2$ (ay), vücut kitle indeksi ortalamasının $24,6 \pm 5,9$, hemoglobin ortalamasının $10,2 \pm 1,6$ g/dl, albumin ortalamasının $3,4 \pm 0,3$ g/dl, kalsiyum ortalamasının $9,2 \pm 0,8$ mg/dl, parathormon ortalamasının $419,4 \pm 326,1$ olduğu tespit edilmiş, IVC kollaps indeksi 50'nin üstünde olan grupta 9 (%56.3) erkek, yaş ortalamasının $46,4 \pm 12,9$, toplam diyaliz süresi ortalamasının $148,4 \pm 70,7$ (ay), vücut kitle indeksi ortalamasının $23,7 \pm 14,2$ kg/m², hemoglobin ortalamasının $11,2 \pm 2,1$ g/dl, albumin ortalamasının $3,5 \pm 0,4$ g/dl, kalsiyum ortalamasının $8,7 \pm 1,3$ mg/dl, parathormon ortalamasının $506,2 \pm 768,8$ ng/l olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında

istatistiki olarak anlamlı farklılıklara bakıldığında toplam diyaliz sürelerine göre anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.049) (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu olan hastalar ile olmayan hastaların (IVC kollaps indeksi <50 ve ≥50) demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.

	IVC kollaps indeksi<50 Ortalama±Standart Sapma n:15	IVC kollaps indeksi≥50 Ortalama±Standart Sapma n:16	p
Cinsiyet Erkek n(%)	6 (40)	9(56.3)	0.366
Yaş (yıl)	46,1 ± 13,1	46,4 ± 12,9	0.830
Toplam diyaliz süresi (ay)	92,9 ± 81,2	148,4 ± 70,7	0.049
Paratiroidektomi süresi (ay)	62,0 ± 41,1	47,3 ± 51,0	
BMI (kg/m ²)	24,6 ± 5,9	23,7 ± 14,2	0.830
Hemoglobin (g/dl)	10,2 ± 1,6	11,2 ± 2,1	0.281
Hematokrit (%)	31,6 ± 4,8	34,6 ± 6,6	0.379
Albumin (g/dl)	3,4 ± 0,3	3,5 ± 0,4	0.232
Total protein (g/dl)	7,3 ± 0,9	7,1 ± 0,7	0.470
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9,2 ± 0,8	8,7 ± 1,3	0.338
Fosfor (mg/dl)	4,8 ± 1,5	4,6 ± 0,8	0.830
Kalsiyum fosfor çarpımı (mg ² /dl ²)	46,1 ± 14,7	39,9 ± 9,1	0.247
Parathormon (ng/l)	419,4 ± 326,1	506,2 ± 768,8	0.318
Kt/v	1,7 ± 0,3	1,8 ± 0,2	0.820

Ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu olan hastalar ile olmayan hastaların (IVC kollaps indeksi <50 ve ≥50) ekokardiyografi bulguları ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı sonuçları karşılaştırıldığında: IVC kollaps indeksi 50'in altında olan grupta ejeksiyon fraksiyonu yüzdesinin ortalaması %59,7 ± 1,3, interventriküler septum kalınlığı ortlaması 1,2 ± 0,2 cm, pulmoner arter basıncı ortalaması 35,3 ± 6,1 mmHg, posterior duvar kalınlığı ortalaması 1,1 ± 0,2 cm, sol ventrikül diyastolik çap

ortalaması $4,5 \pm 0,6$ mm, sol ventrikül sistolik çap ortalaması $3,0 \pm 0,6$ cm, IVC inspiyum çapı ortalaması $1,0 \pm 0,4$ cm, IVC kollaps indeksi yüzdesi ortalaması $34,4 \pm 9,4$, 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı ortalaması $75,7 \pm 15,1$ mmHg, 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı ortalaması $131,5 \pm 24,3$ mmHg, hemodiyaliz girişi diyastolik kan basıncı ortalaması $85,4 \pm 13,6$ mmHg, hemodiyaliz girişi sistolik kan basıncı ortalaması $142,0 \pm 19,1$ mmHg, hemodiyaliz çıkışı diyastolik kan basıncı ortalaması $70,9 \pm 13,2$ mmHg, hemodiyaliz çıkışı sistolik kan basıncı ortalaması $117,1 \pm 18,1$ mmHg olduğu tespit edilmiş, IVC kollaps indeksi 50'in üstünde olan grupta ise ejeksiyon fraksiyonu yüzdesinin ortalama $\%59,1 \pm 3,7$, interventriküler septum kalınlığı ortalaması $1,2 \pm 0,2$ cm, pulmoner arter basıncı ortalaması $31,1 \pm 5,7$ mmHg, posterior duvar kalınlığı ortalaması $1,1 \pm 0,1$ cm, sol ventrikül diyastolik çapı ortalaması $4,8 \pm 0,5$ mm, sol ventrikül sistolik çapı ortalaması $3,2 \pm 0,5$ cm, IVC inspiyum çapı ortalaması $0,7 \pm 0,1$ cm, IVC kollaps indeksi yüzdesi ortalaması $53,7 \pm 3,8$, 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı ortalaması $70,1 \pm 19,7$ mmHg, 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı ortalaması $115,7 \pm 27,3$ mmHg, hemodiyaliz girişi diyastolik kan basıncı ortalaması $76,3 \pm 16,8$ mmHg, hemodiyaliz girişi sistolik kan basıncı ortalaması $121,7 \pm 27,4$ mmHg, hemodiyaliz çıkışı diyastolik kan basıncı ortalaması $61,5 \pm 14,4$ mmHg, hemodiyaliz çıkışı sistolik kan basıncı ortalaması $98,0 \pm 22,5$ mmHg olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklara bakıldığında IVC inspiyum çapı ortalaması ($p=0.006$), IVC kollaps indeksi ($p<0.001$), hemodiyaliz girişi sistolik kan basıncı ortalaması ($p=0.019$), hemodiyaliz çıkışı sistolik kan basıncı ortalamlarında ($p=0.028$) gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu olan hastalar ile olmayan hastaların (IVC kollaps indeksi <50 ve ≥50) ekokardiyografi bulguları ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılması

	IVC kollaps indeksi<50 Ortalama±Std. Sapma n:15	IVC kollaps indeksi ≥50 Ortalama±Std. Sapma n:16	p
EF (%)	59,7 ± 1,3	59,1 ± 3,7	0.984
IVST (cm)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0.599
PAB (mmHg)	35,3 ± 6,1	31,1 ± 5,7	0.086
LVPWD (cm)	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0.830
LVDD (cm)	4,5 ± 0,6	4,8 ± 0,5	0.216
LVSD (cm)	3,0 ± 0,6	3,2 ± 0,5	0.318
IVC İnspiriyum Çapı (cm)	1,0 ± 0,4	0,7 ± 0,1	0.006
IVC Ekspiriyum Çapı (cm)	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,2	0.953
IVC Kollaps İndeksi (%)	34,4 ± 9,4	53,7 ± 3,8	0.000
24 saatlik ortalama arter basıncı (mmHg)	94,6 ± 17,7	85,6 ± 22,0	0.264
24 saatlik ort. nabız sayısı(dk)	76,4 ± 10,1	82,5 ± 16,2	0.264
24 saatlik ortalama diyastolik KB (mmHg)	75,7 ± 15,1	70,1 ± 19,7	0.470
24 saatlik ortalama sistolik KB(mmHg)	131,5 ± 24,3	115,7 ± 27,3	0.086
Maksimum sistolik KB (mmHg)	160,1 ± 30,9	150,2 ± 28,6	0.318
Maksimum diyastolik KB (mmHg)	97,3 ± 18,4	98,6 ± 17,5	0.654
Minimum sistolik KB (mmHg)	100,0 ± 22,1	88,0 ± 25,0	0.163
Minimum diyastolik KB (mmHg)	51,7 ± 13,6	48,6 ± 20,0	0.711
Hemodiyaliz girişi diyastolik KB (mmHg)	85,4 ± 13,6	76,3 ± 16,8	0.101
Hemodiyaliz girişi sistolik KB (mmHg)	142,0 ± 19,1	121,7 ± 27,4	0.019
Hemodiyaliz çıkışı diyastolik KB (mmHg)	70,9 ± 13,2	61,5 ± 14,4	0.131
Hemodiyaliz çıkışı sistolik KB(mmHg)	117,1 ± 18,1	98,0 ± 22,5	0.028
Nabız basıncı (mm/hg)	55,8 ± 16,4	45,6 ± 13,1	0.072
LV kitlesi (gr)	200,1 ± 69,5	209,3 ± 53,3	0.654
LV kitle indeksi (birim)	117,5 ± 38,5	125,2 ± 32,4	0.654

Ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu olan hastalar ile olmayan hastaların (IVC kollaps indeksi <50 ve ≥50) antihipertansif ilaç kullanımı,

paratiroidektomi öyküsü, diyastolik hipotansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve nabız basınç yüksekliğiyönünden karşılaştırılmasına bakıldığında:

IVC kollaps indeksi <50 olan grupta antihipertansif ilaç kullananların sayısının 10 (%66,7) kişi, paratiroidektomi olanların sayısının 5 (%33,3) kişi, ortalama 24 saatlik diyastolik kan basıncının <60 mmHg olanların sayısının 1 (%6,7) kişi, Nabız Basıncı >40 olanların sayısının 13 (%86,7) kişi, LVH olanların sayısının 9 (%60) kişi oldukları tespit edilmiş.

IVC kollaps indeksi >50 olan grupta antihipertansif ilaç kullananların sayısının 3 (%18,8) kişi, paratiroidektomi olanların sayısının 11 (%68,8) kişi, ortalama 24 saatlik diyastolik kan basıncının <60 mmHg olanların sayısının 5 (%31.3) kişi, Nabız basıncı >40 olanların sayının 8 (%50) kişi, LVH olanların sayısı 11 (%68,8) kişi oldukları tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklara bakıldığında antihipertansif ilaç kullanımı (p=0.007), paratiroidektomi öyküsü (p=0.049) ve nabız Basıncı >40 olan (p=0.035) parametrelerde istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (tablo 4,6).

Tablo 4.6. Ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu olan hastalar ile olmayan hastaların (IVC kollaps indeksi <50 ve ≥50) antihipertansif ilaç kullanımı, paratiroidektomi öyküsü, diyastolik hipotansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve nabız basınç yüksekliği yönünden karşılaştırılması

	IVC kollaps indeksi<50 olanlar n:15	IVC kollaps indeksi ≥50 olanlar n:16	p
Antihipertansifilaç kullananlar n(%)	10(66.7)	3(18.8)	0.007
Paratiroidektomi olanlar n(%)	5(33.3)	11(68.8)	0.049
Ortalama 24 saatlik diyastolik KB<60mm/Hgn(%)	1(6.7)	5(31.3)	0.100
Nabız Basıncı>40 n(%)	13(86.7)	8(50)	0.035
LVH olanlar n(%)	9 (60)	11 (68.8)	0.61

Paratiroidektomi olan hastaların operasyon öncesi laboratuvar sonuçlarının operasyon sonrası sonuçlar ile karşılaştırılmasına bakıldığında:

Operasyon öncesi grupta albumin ortalaması 3,4 ± 0,4 g/dl, total protein ortalaması 6,8 ± 0,9 g/dl, kalsiyum ortalaması 10,3 ± 1,4 mg/dl, fosfor ortalaması 5,9 ±

1,8 mg/dl, kalsiyum fosfor çarpımı ortalaması $61,0 \pm 18,6 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, parathormon ortalamasını $1759,0 \pm 811,3 \text{ ng/l}$ olduğu tespit edilmiş, opearasyon sonrası grupta ise albumin ortalaması $3,4 \pm 0,4 \text{ g/dl}$, total protein ortalaması $7,1 \pm 0,7 \text{ g/dl}$, kalsiyum ortalaması $8,8 \pm 1,2 \text{ mg/dl}$, fosfor ortalaması $4,4 \pm 0,8 \text{ mg/dl}$, kalsiyum fosfor çarpımı ortalaması $38,9 \pm 9,3 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, parathormon ortalamasını $56,5 \pm 77,3 \text{ ng/l}$ olduğu tespit edilmiştir.

Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklara bakıldığında kalsiyum ortalamasının ($p=0.001$), fosfor ortalamasının ($p=0.009$), kalsiyum fosfor çarpımı ortalamasının ($p=0.002$) ve parathormon ortalamasının ($p=0.001$) gruplar arasında anlamlı olarak farklı oldukları tespit edilmiştir (tablo 4.7).

Tablo 4.7. Paratiroidektomi olan hastaların operasyon öncesi laboratuvar sonuçlarının son sonuçlar ile karşılaştırılması

	Paratiroidektomi öncesi Ortalama±Std Sapma	Paratiroidektomi sonrası Ortalama±Std Sapma	p
Albumin (g/dl)	$3,4 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,4$	1,000
Total protein (g/dl)	$6,8 \pm 0,9$	$7,1 \pm 0,7$	0,421
Kalsiyum (mg/dl) (düzeltilmiş)	$10,3 \pm 1,4$	$8,8 \pm 1,2$	0,001
Fosfor (mg/dl)	$5,9 \pm 1,8$	$4,4 \pm 0,8$	0,009
Kalsiyum fosfor çarpımı (mg^2/dl^2)	$61,0 \pm 18,6$	$38,9 \pm 9,3$	0,002
Parathormon (ng/l)	$1759,0 \pm 811,3$	$56,5 \pm 77,3$	0,001

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takiplerinde ortalama diyastolik kan basıncı 60 mmHg altında ve üstünde olan hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılmasına bakıldığında:

Ortalama 24 saatlik diyastolik KB <60 mmHg olan grupta 3 (%50) kişi erkek, yaş ortalaması $55,7 \pm 13,1$ (yıl), diyaliz süresi ortalaması $158,7 \pm 45,4$ (ay), vücut kitle indeksi ortalaması $25,0 \pm 3,8$, hemoglobin ortalaması $11,6 \pm 1,2 \text{ g/dl}$, hematokrit ortalaması $36,3 \pm 3,8$, albumin ortalaması $3,5 \pm 0,3 \text{ g/dl}$, total protein ortalaması $7,0 \pm 0,3 \text{ g/dl}$, kalsiyum ortalaması $8,8 \pm 1,4 \text{ mg/dl}$, fosfor ortalaması $4,2 \pm 0,5 \text{ mg/dl}$,

kalsiyum fosfor çarpımı ortalaması $4,2 \pm 0,5 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, parathormon ortalaması $473,0 \pm 769,8 \text{ ng/l}$ olarak tespit edilmiştir.

Ortalama 24 saatlik diyastolik KB $>60 \text{ mmHg}$ olan grupta 12 (%48) kişi erkek, yaş ortalaması $44,0 \pm 11,8$ (yıl), diyaliz süresi ortalaması $112,6 \pm 84,3$ (ay), beden kitle indeksi ortalaması $23,9 \pm 5,3$, hemoglobin ortalaması $10,5 \pm 2,0 \text{ g/dl}$, hematokrit ortalaması $32,4 \pm 6,1$, albumin ortalaması $3,4 \pm 0,4 \text{ g/dl}$, total protein ortalaması $7,2 \pm 0,93 \text{ g/dl}$, kalsiyum ortalaması $9,0 \pm 1,0 \text{ mg/dl}$, fosfor ortalaması $4,8 \pm 1,3 \text{ mg/dl}$, kalsiyum fosfor çarpımı ortalaması $44,2 \pm 12,8 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, parathormon ortalaması $462,0 \pm 557,1 \text{ ng/l}$ olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (tablo 4.8).



Tablo 4.8. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takiplerinde ortalama diyastolik kan basıncı 60 mmHg altında ve üstünde olan hastaların demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Ortalama 24 saatlik diyastolik KB < 60mmHg Ortalama±Std. Sapma n:6	Ortalama 24 saatlik diyastolik KB ≥60mmHg Ortalama±Std. Sapma n:25	p
Cinsiyet erkek	3 (50)	12 (48)	0.641
Yaş (yıl)	55,7 ± 13,1	44,0 ± 11,8	0.060
Diyaliz süresi (ay)	158,7 ± 45,4	112,6 ± 84,3	0.158
BMI (kg/m ²)	25,0 ± 3,8	23,9 ± 5,3	0.448
Hemoglobin (g/dl)	11,6 ± 1,2	10,5 ± 2,0	0.095
Hematokrit (%)	36,3 ± 3,8	32,4 ± 6,1	0.105
Albumin (g/dl)	3,5 ± 0,3	3,4 ± 0,4	0.981
Totalprotein (g/dl)	7,0 ± 0,3	7,2 ± 0,9	0.448
Kalsiyum (mg/dl) (düzeltilmiş)	8,8 ± 1,4	9,0 ± 1,0	0.981
Fosfor (mg/dl)	4,2 ± 0,5	4,8 ± 1,3	0.174
Kalsiyum fosfor çarpımı (mg ² /dl ²)	37,4 ± 8,7	44,2 ± 12,8	0.247
Parathormon (ng/l)	473,0 ± 769,8	462,0 ± 557,1	0.789
Kt/v	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,3	0.494

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takiplerinde ortalama diyastolik kan basıncı 60 mmHg altında ve üstünde olan hastaların EKO ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılmasına bakıldığında; ortalama 24 saatlik diyastolik KB <60 mmHg olan grupta ejeksiyon fraksiyonu ortalaması 58,3 ± 4,1, interventriküler septum kalınlığı ortalaması 1,2 ± 0,2 cm, pulmoner arter basıncı ortalaması 35,5 ± 8,3 mmHg, posterior duvar kalınlığı ortalaması 1,1 ± 0,1 cm, sol ventrikül diyastolik çapı ortalaması

4,8 ± 0,6 cm, sol ventrikül sistolik çapı ortalaması 3,3 ± 0,5 cm, IVC inspiriyum çapı ortalaması 0,7 ± 0,1 cm, IVC ekspiriyum çapı ortalaması 1,3 ± 0,2 cm, 24 saatlik ortalama arter basıncı ortalaması 65,6 ± 13,2 mmHg, 24 saatlik ortalama nabız sayısı ortalaması 71,3 ± 7,2 atım/dk, 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı ortalaması 49,6 ± 8,9 mmHg, 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı ortalaması 97,8 ± 24,6 mmHg, maksimum sistolik kan basıncı ortalaması 135,2 ± 12,8 mmHg, maksimum diyastolik kan basıncı ortalaması 88,8 ± 22,1 mmHg, minimum sistolik kan basıncı ortalaması 71,2 ± 27,1 mmHg, minimum diyastolik kan basıncı ortalaması 28,0 ± 10,5 mmHg, hemodiyaliz girişi diyastolik kan basıncı ortalaması 63,2 ± 14,0 mmHg, hemodiyaliz girişi sistolik kan basıncı ortalaması 104,5 ± 32,5 mmHg, hemodiyaliz çıkışı diyastolik kan basıncı ortalaması 47,7 ± 12,0 mmHg, hemodiyaliz çıkışı sistolik kan basıncı ortalaması 85,5 ± 25,7 mmHg tespit edilmiştir.

Ortalama 24 saatlik diyastolik KB <60 mmHg olan grupta ise ejeksiyon fraksiyonu ortalaması 59,6 ± 2,5, interventriküler septum kalınlığı ortalaması 1,2 ± 0,2 cm, pulmoner arter basıncı ortalaması 32,5 ± 5,6 mmHg, posterior duvar kalınlığı ortalaması 1,1 ± 0,2 cm, sol ventrikül diyastolik çapı ortalaması 4,6 ± 0,5 cm, sol ventrikül sistolik çapı ortalaması 3,1 ± 0,5 cm, IVC inspiriyum çapı ortalaması 0,9 ± 0,3 cm, IVC ekspiriyum çapı ortalaması 1,6 ± 0,4 cm, 24 saatlik ortalama arter basıncı ortalaması 95,8 ± 17,1 mmHg, 24 saatlik ortalama nabız sayısı ortalaması 81,5 ± 14,3 atım/dk, 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı ortalaması 78,4 ± 14,3 mmHg, 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı ortalaması 129,5 ± 23,7 mmHg, maksimum sistolik kan basıncı ortalaması 159,8 ± 30,7 mmHg, maksimum diyastolik kan basıncı ortalaması 100,2 ± 16,2 mmHg, minimum sistolik kan basıncı ortalaması 99,2 ± 20,3 mmHg, minimum diyastolik kan basıncı ortalaması 55,4 ± 13,6 mmHg, hemodiyaliz girişi diyastolik kan basıncı ortalaması 84,9 ± 13,2 mmHg, hemodiyaliz girişi sistolik kan basıncı ortalaması 112,3 ± 18,4 mmHg, hemodiyaliz çıkışı diyastolik kan basıncı ortalaması 70,4 ± 11,1 mmHg, hemodiyaliz çıkışı sistolik kan basıncı ortalaması 112,3 ± 18,4 mmHg tespit edilmiştir.

Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olup olmadığına bakıldığında; IVC inspiriyum çapı (p=0.046), 24 saatlik ortalama arter basıncı (p<0.001), 24 saatlik ortalama nabız sayısı (p=0.053), 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı (p<0.001), 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı (p=0.007), Maksimum sistolik kan basıncı (p=0.046), Minimum sistolik kan basıncı (p=0.010), Minimum diyastolik kan basıncı (p<0.001), hemodiyaliz girişi diyastolik kan basıncı (0.002), hemodiyaliz girişi sistolik

kan basıncı ($p=0.018$), Hemodiyaliz çıkışı diyastolik kan basıncı ($p<0.001$), hemodiyaliz çıkışı sistolik kan basıncı ($p=0.011$) parametrelerinde gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (tablo 4,9).



Tablo 4.9. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takiplerinde ortalama diyastolik kan basıncı 60 mmHg altında ve üstünde olan hastaların ekokardiyografi ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılması

	Ortalama 24 saatlik diyastolik KB<60 mmHg Ortalama±Std Sapma n:6	Ortalama 24 saatlik diyastolik KB≥60 mmHgOrtalama±Std Sapma n:25	p
EF (%)	58,3 ± 4,1	59,6 ± 2,5	0.643
IVST (cm)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0.903
PAB (mmHg)	35,5 ± 8,3	32,5 ± 5,6	0.608
LVPWD (cm)	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0.575
LVDD (cm)	4,8 ± 0,6	4,6 ± 0,5	0.510
LVSD (cm)	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,5	0.510
IVC İnspiriyum Çapı (cm)	0,7 ± 0,1	0,9 ± 0,3	0.046
IVC Ekspiriyum Çapı (cm)	1,3 ± 0,2	1,6 ± 0,4	0.105
IVC Kollaps İndeksi (%)	50,5 ± 7,4	42,9 ± 12,5	0.130
24 saatlik ortalama arter basıncı (mmHg)	65,6 ± 13,2	95,8 ± 17,1	0.000
24 saatlik ort. nabız sayısı(dk)	71,3 ± 7,2	81,5 ± 14,3	0.053
24 saatlik ortalama diyastolik KB (mmHg)	49,6 ± 8,9	78,4 ± 14,3	0.000
24 saatlik ortalama sistolik KB(mmHg)	97,8 ± 24,6	129,5 ± 23,7	0.007
Maksimum sistolik KB (mmHg)	135,2 ± 12,8	159,8 ± 30,7	0.046
Maksimum diyastolik KB (mmHg)	88,8 ± 22,1	100,2 ± 16,2	0.158
Minimum sistolik KB (mmHg)	71,2 ± 27,1	99,2 ± 20,3	0.010
Minimum diyastolik KB (mmHg)	28,0 ± 10,5	55,4 ± 13,6	0.000
Hemodiyaliz girişi diyastolik KB (mmHg)	63,2 ± 14,0	84,9 ± 13,2	0.002
Hemodiyaliz girişi sistolik KB (mmHg)	104,5 ± 32,5	137,8 ± 19,2	0.018
Hemodiyaliz çıkışı diyastolik KB (mmHg)	47,7 ± 12,0	70,4 ± 11,1	0.000
Hemodiyaliz çıkışı sistolik KB(mmHg)	85,5 ± 25,7	112,3 ± 18,4	0.011
Volüm (lt)	2,5 ± 1,1	2,5 ± 0,6	0.595
Nabız basıncı (mmHg)	48,2 ± 18,9	51,1 ± 14,9	0.575
LV kitlesi (gr)	210,0 ± 66,4	203,6 ± 60,6	0.542
LV kitle indeksi (birim)	125,0 ± 41,3	120,6 ± 34,4	0.789

Diyastolik hipotansiyonu olanlarla olmayan hastaların antihipertansif ilaç kullanımı, paratiroidektomi öyküsü, ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu, sol ventrikül hipertrofisi ve nabız basınç yüksekliği yönünden karşılaştırılması incelendiğinde; ortalama 24 saatlik diyastolik KB <60 mmHg olan grupta antihipertansif ilaç kullanan kişi yoktur, paratiroidektomi olan 3 (%50) kişi, IVC kollaps

indeksi <50 olan 1 (%16.7) kişi, Nabız Basıncı >40 olan 3 (%50) kişi, LVH'si olan 4 (%66.7) kişi tespit edilmiştir. 24 saatlik diyastolik KB \geq 60 mmHg olan grupta antihipertansif ilaç kullanan 13(%52) kişi, paratiroidectomi olan 13(%52) kişi, IVC kollaps indeksi <50 olan 14 (%56) kişi, nabız basıncı >40 olan 18 (%72) kişi, LVH olan 16 (%64) kişi tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olup olmadığına bakıldığında antihipertansif ilaç kullanım parametresine göre gruplar arasında anlamlı bir fark (p=0.025) tespit edilmiştir (tablo 4.10).

Tablo 4.10. Diyastolik hipotansiyonu olanlarla olmayan hastaların antihipertansif ilaç kullanımı, paratiroidectomi öyküsü, ekokardiyografik incelemede hipervolemi bulgusu, sol ventrikül hipertrofisi ve nabız basınç yüksekliği yönünden karşılaştırılması

	Ortalama 24 saatlik diyastolik KB<60mm/Hg n:6	Ortalama 24 saatlik diyastolik KB \geq 60mm/Hg n:25	p
Antihipertansif ilaç kullananlar n(%)	0(0)	13(52)	0.025
Paratiroidectomi olanlar n(%)	3(50)	13(52)	0.641
IVC kollaps indeksi <50olanlar n(%)	1(16,7)	14 (56)	0.100
Nabız Basıncı>40 olanların n (%)	3(50)	18(72)	0.284
LVH olanlar n(%)	4(66,7)	16(64)	0.646

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda daha önce paratiroidektomi yapılmış HD hastalarının kronik dönemde kan basıncı değişikliklerini paratiroidektomi yapılmamış HD hastalarının kan basınçları ile karşılaştırdık. Hulter ve ark. normal kişilerde kronik PTH infüzyonunun kan basıncında artma ile sonuçlandığını göstermiştir (115). Ayrıca, Chien ve ark. kalsiyum reseptörü agonisti norkalsin uygulamasının dolaşımdaki PTH'yi baskıladığını ve kan basıncını düşürdüğünü bildirmiştir (116). PTH'ye ek olarak, bu bağlamda paratiroid bezi kaynaklı diğer bazı faktörlerin (paratiroid hipertansif faktör) de kan basıncı üzerinde önemi olabileceği belirtilmiştir. Hem hayvan deneyleri hem de hipertansif hastaların çalışmaları, paratiroid bezlerinin PTH'den farklı olan peptit benzeri bir vazopresör maddeyi ürettiğini göstermiştir (117, 118). İnsan plazmasındaki bu paratiroid hipertansif faktörünün kantitatif tayini için kullanılabilen, enzime bağlı bir immünosorbent tahlilinin son zamanlardaki gelişimi, primer hiperparatiroidi ile ilişkili hipertansiyonun ileri çalışmaları için büyük ilgi görmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda, paratiroidektomi öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçeklerinin hiçbirinde, ortalama kan basıncı, son 10 HD seansındaki giriş ve çıkış ortalama kan basınçları ve sol ventrikül hipertrofisi yönünden anlamlı bir fark bulamadık. Paratiroidektomi öyküsü olan hastaların (165,6 ± 63,2 ay) HD süresi kontrol hastalarından (74,53 ± 69,2) ay daha uzundu. Paratiroidektomiden sonra geçen süre (51,9 ± 47,2) ay idi. Paratiroidektomi öyküsü olan hastaların (56,5 ± 77,2) PTH düzeyleri kontrol hastalarından (899,1 ± 587,2) daha düşüktü.

Paratiroidektominin kan basıncı üzerinde farklı bir etkisini gözleyemememizin nedeni, teorik olarak, bozuk endotel fonksiyonunun ve sekonder hiperparatiroidi ile ilişkili yapısal damar değişikliklerinin bu hastalar arasında geri dönüşümlü olmaması ile ilgili olabilir. SDBY hastalarında, içinde PTH'nin de yer aldığı birçok üremik toksinin etkisi, inhibitor maddelerin eksikliği gibi multifaktöriyel nedenlerle şiddetli medial sklerozu, endotel fonksiyon bozukluğu ve yapısal damar değişiklikleri gelişmektedir (119, 120). Hiperparatiroidili hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyonda anlamlı bozulma görülmektedir. Hipertansiyon öyküsü olan hastalarda, hipertansiyonu olmayanlara göre daha fazla yapısal damar değişiklikleri ve vasküler disfonksiyon olması muhtemeldir (121). Bu nedenle, hem hipertansiyon hem de hiperparatiroidisi

olan hastalarda vasküler duvar anormallikleri daha belirgin olabilir ve paratiroidektomiden sonra tersine çevrilemeyebilir. Sonuç olarak, paratiroidektominin hipertansif hastalarda kan basıncı üzerinde yararlı bir etkisinin olmaması, normalize edilmiş PTH ve kalsiyum düzeylerine rağmen sürekli ilerleyen hipertansif hastalığa yol açan geri dönüşümsüz vasküler duvar değişikliklerinden kaynaklanabilir.

HD hastalarında hipertansiyon etiyolojisinde hipervolemi önemli bir rol oynamaktadır. Hastaların volüm durumlarını ekokardiyografi IVC kollaps indeksine göre değerlendirdik. IVC çapı, atriyal ve sol ventrikül dolum basınçları (122) ve N pro terminal pro -B- tipi natriüretik peptit (NTproBNP) değerleri ile ilişkilendirilmiştir (123). Böbrek yetmezliği hastalarında ve kalp yetmezliği hastalarında IVC çapının ölçümü volüm değerlendirmesinde sık kullanılmaktadır (124). Kalp yetmezliği ve hemodiyaliz hastalarında diürez tedavileri ile IVC'nın çapının azaldığı gösterilmiştir (125). Fakat, hastaların bazal IVC çapının bilinmemesinden, bireyden bireye IVC çapının geniş varyasyonlar göstermesi bu tekniğin volüm durumunu değerlendirmede gerçek bir marker olmaktan uzaklaşmaktadır (126-128). Biz çalışmamızda hastaların volüm durumunu IVC kollaps indeksine göre değerlendirdik (129). Acil servise dispne ile başvuran hastalarda IVC kollaps indeksinin ultrasonografi ile tek başına veya akciğer ultrasonografisi ile kombine değerlendirilmesinin kalp yetmezliği tanısı için anlamlı olduğu bildirilmiştir. Yine, IVC kollaps indeksinin akut dekompanse kalp yetmezliğini stabil kronik kalp yetmezliğinden ayırım yapmada yararlı olduğu rapor edilmiştir. Akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında, başvuru sırasındaki IVC çapı kollaps indeksi, hastaneye tekrar yatırılma, böbrek yetmezliği ve mortalite ve prognozu göstermede yararlı olduğu gösterilmiştir. IVC çapının, akut dekompanse kalp yetmezliğinin klinik iyileşme ile korele, diüretik tedavisinden sonra çapta ve IVC kollaps indeksinde düzelme olduğu rapor edilmiştir (130, 131).

Normal IVC diameter 1,7 cm den küçük ve sağ atrium basınçları normalken IVC çapında % 50 azalma olmaktadır (0-5 mm Hg). IVC dilate olduğunda IVC çapı (>1,7 cm) ve normal bir inspirasyonda (> %50) bir kollaps hafif yükselmiş bir sağ atrium basıncını göstermektedir (6-10 mmHg). Kollaps oranı inspirasyonda %50 den az ise sağ atrium basıncı genellikle 10-15 mmHg'dir. Herhangi bir kollaps olmadan dilate bir IVC da sağ atrium basıncının belirgin olarak arttığını (15 mmHg den daha büyük) göstermektedir.

Çalışmamızda IVC kollaps indeksine göre hastaları kollaps grubu (IVC-CI ≥ 0.5) ve kollaps olmayan grup (IVC-CI <0.5) olarak ayırdık. IVC kollaps indeksi <0.5 olan

yani hipervolemi bulguları olan hasta sayısı kontrol hasta grubunda paratiroidektomi yapılan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde İVC kollaps indeksi <0.5 olan yani hipervolemi bulguları olan hastaların HD giriş ve çıkış kan basınçları daha yüksekti ve antihipertansif ilaç kullanan hasta sayısı daha fazla idi. Ancak, ambulatuvar kan basınç değerleri açısından bir fark yoktu.

Bir gözlemsel çalışmanın sonuçlarına göre, çok düşük diyastolik kan basınçları (DBP), (özellikle 60 mmHg' nin altındaki diyastolik kan basınçları) olan kişilerde subklinik miyokard hasar riskinde artış olduğunu, düşük diyastolik kan basınçlarının aynı zamanda koroner kalp hastalığı olayları ve mortalitesi olasılığının artması ile ilişkili olduğunu ve en düşük diyastolik basınçları olan bireylerde gözlenen en yüksek nispi riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. DBP'si 80-89 mmHg olan bireylerle karşılaştırıldığında, DBP'si 60 mmHg'nin altında olanlarda, %50 artmış koroner kalp hastalığı olayı riski ve %30 artmış mortalite riski saptanmıştır. Diyastolik hipotansiyonun miyokard iskemi riskini arttırdığını gösteren bu çalışmalarında, McEvoy ve arkadaşları serebral perfüzyon ve benzer şekilde, miyokardiyal perfüzyonun çoğunun diyastol sırasında geliştiği için riskin büyük ölçüde geniş bir nabız basıncı (>60 mmHg) olanlarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (13).

Çalışmamızda paratiroidektomi öyküsü olan 3 hastada ve 3 kontrol hastasında diyastolik kan basınçları 60mmHg nin altındaydı. Diyastolik kan basınçları 60mmHg nin altında olan tüm hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı değerleri (ortalama, minimum, maksimum sistolik ve diyastolik ölçümler), ortalama nabız basıncı ve HD giriş ve çıkış kan basıncı değerleri diyastolik kan basıncı 60 mmHg ve üzerinde olanlardan daha düşüktü. Diyastolik kan basıncı 60 mmHg ve üzerinde olanların %52'si antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Diyastolik kan basıncı 60 mmHg altında olanlarda antihipertansif ilaç kullanımı yoktu. Diyastolik kan basınçları 60 mmHg'nin altında olanlar ile üstünde olan hastalar arasında VCI kollaps indeksi yönünden ise bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak, paratiroidektomi öyküsü olan hastalarda da sekonder hiperparatiroidisi olan hastalara benzer kan basıncı ve ekokardiyografik incelemede benzer sol ventrikül hipertrofisi mevcuttur. HD hastalarında hipertansiyon etiyolojisinde paratiroid bezi dışında başka faktörler de önemli rol oynamaktadır. Lebia ve ark. saptadığı gibi paratiroidektomi öyküsü olan 3 hastamızda hipotansiyon mevcuttu. Ancak aynı şekilde paratiroidektomi yapılmamış olan 3 hastada da benzer

bulguları saptadık. Bu sonuçlar ile paratiroidektomi ile kan basıncı değişiklikleri arasında bir nedensellik açıklamak mümkün görünmemektedir. Kronik diyaliz hastalarında paratiroid bezinin çıkarılması ve kalsiyum homeostazındaki değişiklikler ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi anlamak için daha büyük seriler ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Massry SG. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. In: Ringoir S, Vanholder R, Massry SG, editors. Uremic Toxins. Boston, MA: Springer US; 1987. p. 1-17.
2. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 1981;20:246-53.
3. Bogin E, Massry SG, Harary I. Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest.* 1981;67:1215-27.
4. Weidmann P, Massry SG, Coburn JW, Maxwell MH, Atleson J, Kleeman CR. Blood pressure effects of acute hypercalcemia. Studies in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med.* 1972;76:741-5.
5. Collins J, Massry SG, Campese VM. Parathyroid hormone and the altered vascular response to norepinephrine in uremia. *Am J Nephrol.* 1985;5:110-3.
6. Campese VM. Calcium, parathyroid hormone, and sympathoadrenal system. *Am J Nephrol.* 1986;6 Suppl 1:29-32.
7. Broulik PD, Horky K, Pacovsky V. Blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Exp Clin Endocrinol.* 1985;86:346-52.
8. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146:1042-7.
9. Rydberg E, Birgander M, Bondeson AG, Bondeson L, Willenheimer R. Effect of successful parathyroidectomy on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Cardiol.* 2010;142:15-21.
10. Leiba A, Cohen MS, Dinour D, Holtzman EJ. Severe and long-lasting hypotension occurring immediately after parathyroidectomy in hypertensive hemodialysis patients: a case series. *J Hum Hypertens.* 2013;27:399-401.
11. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med.* 2004;30:1834-7.
12. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F, Vieillard-Baron A. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting

- fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:1740-6.
13. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, Coresh J, Selvin E. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1713-22.
 14. Carney JA. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandstrom. Contributions from two continents. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1123-44.
 15. Berland T, Smith SL, Huguet KL. Occult fifth gland intrathyroid parathyroid adenoma identified by gamma probe. *Am Surg.* 2005;71:264-6.
 16. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95:14-21.
 17. Akerstrom G, Grimelius L, Johansson H, Lundqvist H, Pertoft H, Bergstrom R. The parenchymal cell mass in normal human parathyroid glands. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1981;89:367-75.
 18. Ritter CS, Haughey BH, Miller B, Brown AJ. Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1499-505.
 19. Naylor SL, Sakaguchi AY, Szoka P, Hendy GN, Kronenberg HM, Rich A, Shows TB. Human parathyroid hormone gene (PTH) is on short arm of chromosome 11. *Somatic Cell Genet.* 1983;9:609-16.
 20. Brown EM. 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.* 1983;56:572-81.
 21. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47:743-58.
 22. Zhang CX, Weber BV, Thammavong J, Grover TA, Wells DS. Identification of carboxyl-terminal peptide fragments of parathyroid hormone in human plasma at low-picomolar levels by mass spectrometry. *Anal Chem.* 2006;78:1636-43.
 23. Segre GV, D'Amour P, Hultman A, Potts JT, Jr. Effects of hepatectomy, nephrectomy, and nephrectomy/uremia on the metabolism of parathyroid hormone in the rat. *J Clin Invest.* 1981;67:439-48.

24. Yamamoto M, Igarashi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T, Ogata E. Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J Clin Invest*. 1989;83:1053-6.
25. Tregear GW, Van Rietschoten J, Greene E, Keutmann HT, Niall HD, Reit B, Parsons JA, Potts JT, Jr. Bovine parathyroid hormone: minimum chain length of synthetic peptide required for biological activity. *Endocrinology*. 1973;93:1349-53.
26. Juppner H, Abou-Samra AB, Freeman M, Kong XF, Schipani E, Richards J, Kolakowski LF, Jr., Hock J, Potts JT, Jr., Kronenberg HM, et al. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science*. 1991;254:1024-6.
27. Vilardaga JP, Romero G, Friedman PA, Gardella TJ. Molecular basis of parathyroid hormone receptor signaling and trafficking: a family B GPCR paradigm. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68:1-13.
28. Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, Shinki T, Wakino S, Anazawa H, Suda T, DeLuca HF. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:1387-91.
29. Heath H, 3rd. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: evolution with changes in medical practice and technology. *J Bone Miner Res*. 1991;6 Suppl 2:S63-70; discussion S83-4.
30. Abdelhamid H, Elgazzar SAA. Parathyroid Gland. In: Elgazzar AH, editor. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. Third ed. London: Springer International Publishing; 2015.
31. Fitzpatrick LA. Hypercalcemia in the multiple endocrine neoplasia syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18:741-52.
32. Beus KS, Stack BC, Jr. Synchronous thyroid pathology in patients presenting with primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol*. 2004;25:308-12.
33. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl*. 1999;73:S14-9.
34. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int*. 1999;55:1284-92.

35. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288:F253-64.
36. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77:211-8.
37. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S, Gejyo F, Shigematsu T, Fukagawa M. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;67:1171-8.
38. Lewin E, Garfia B, Recio FL, Rodriguez M, Olgaard K. Persistent downregulation of calcium-sensing receptor mRNA in rat parathyroids when severe secondary hyperparathyroidism is reversed by an isogenic kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2110-6.
39. Rodriguez M, Felsenfeld AJ. PTH, FGF-23 and early CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3391-3.
40. Isakova T, Gutierrez O, Shah A, Castaldo L, Holmes J, Lee H, Wolf M. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:615-23.
41. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, Munoz-Castaneda JR, Shalhoub V, Almaden Y, Rodriguez M. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1125-35.
42. Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1141-52.
43. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008;74:276-88.
44. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martin D, Rodriguez M. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int.* 2008;73:300-7.
45. Garfia B, Canadillas S, Canalejo A, Luque F, Siendones E, Quesada M, Almaden Y, Aguilera-Tejero E, Rodriguez M. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2945-52.

46. Mendoza FJ, Lopez I, Canalejo R, Almaden Y, Martin D, Aguilera-Tejero E, Rodriguez M. Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F605-13.
47. Canadillas S, Canalejo A, Santamaria R, Rodriguez ME, Estepa JC, Martin-Malo A, Bravo J, Ramos B, Aguilera-Tejero E, Rodriguez M, Almaden Y. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2190-7.
48. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2004;95:560-7.
49. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Goransson LG. Intact parathyroid hormone levels in renal transplant patients with normal transplant function. *Clin Transplant*. 2011;25:E566-70.
50. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16:64-8.
51. Bilezikian JP, Potts JT, Jr., Fuleihan Gel H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5353-61.
52. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-544.
53. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:245-52.
54. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:837-46.
55. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:825-30.

56. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389:1238-52.
57. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS, Investigators C-E. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-9.
58. Seegmiller JC, Miller WG, Bachmann LM. Moving Toward Standardization of Urine Albumin Measurements. *EJIFCC*. 2017;28:258-67.
59. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;80:338-47.
60. Morton RL, Schlackow I, Mihaylova B, Staplin ND, Gray A, Cass A. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:46-56.
61. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
62. Smyth LJ, Duffy S, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic and epigenetic factors influencing chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307:F757-76.
63. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83:1010-6.
64. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J, European Uremic Toxin Work G. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:863-70.
65. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract*. 2014;128:303-11.
66. Eloit S, Schepers E, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Van Biesen W, Verbeke F, Glorieux G, Choukroun G, Massy Z, Vanholder R. Estimated glomerular filtration rate is a poor predictor of concentration for a broad range of uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1266-73.
67. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, Griffith J, Naimark DM, Walker S, Rigatto C, Uhlig K, Kent DM, Levey AS. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:596-603.

68. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-63.
69. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl (2011).* 2015;5:2-7.
70. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, Tonelli M, Alberta Kidney Disease N. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2504-11.
71. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano R, Cremieux PY. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1929-37.
72. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, Pellegrini F, Ravani P, Jardine M, Perkovic V, Graziano G, McGee R, Nicolucci A, Tognoni G, Strippoli GF. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153:23-33.
73. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:897-906.
74. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, Giustini M, Giordano R, Nicolai G, Manni M, Sardella D, Taggi F. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron.* 2002;91:103-11.
75. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD006023.
76. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD005633.
77. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med.* 2007;4:e270.

78. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, Jardine MJ, Webster AC, Zoungas S, Strippoli GF. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD008834.
79. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85:1303-9.
80. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:263-75.
81. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013;185:949-57.
82. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006;296:2823-31.
83. Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT, Amin J, Webster AC, Chapman JR, McDonald SP, Grulich AE, McCredie MR. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3225-31.
84. Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, Craig JC. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1341-50.
85. Holley JL. Screening, diagnosis, and treatment of cancer in long-term dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:604-10.
86. Nakai S, Hanafusa N, Masakane I, Taniguchi M, Hamano T, Shoji T, Hasegawa T, Itami N, Yamagata K, Shinoda T, Kazama JJ, Watanabe Y, Shigematsu T, Marubayashi S, Morita O, Wada A, Hashimoto S, Suzuki K, Nakamoto H, Kimata N, Wakai K, Fujii N, Ogata S, Tsuchida K, Nishi H, Iseki K, Tsubakihara Y. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2012). *Ther Apher Dial*. 2014;18:535-602.
87. UK Renal Registry. 2016.
88. U.S. Renal Data System. 2017.

89. Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeeuw M, Colin C, Villar E. Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. *Kidney Int.* 2011;80:970-7.
90. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl.* 2002:115-20.
91. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med.* 2007;357:1316-25.
92. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985;28:526-34.
93. Spalding EM, Chandna SM, Davenport A, Farrington K. Kt/V underestimates the hemodialysis dose in women and small men. *Kidney Int.* 2008;74:348-55.
94. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, Haginoshita S, Sakurabayashi T, Suzuki M, Sakai S, Yuasa Y, Hirasawa Y, Nishi T. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997;52:1096-101.
95. Held PJ, Levin NW, Bovbjerg RR, Pauly MV, Diamond LH. Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA.* 1991;265:871-5.
96. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie BW, Combe C, Bommer J, Akiba T, Mapes DL, Young EW, Port FK. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69:1222-8.
97. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB, Fonarow GC. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation.* 2009;119:671-9.
98. Churchward DR, Graham-Brown MP, Preston R, Pickering W, McCann GP, Burton JO. Investigating the effects of 6 months extended duration, in-centre nocturnal versus conventional haemodialysis treatment: a non-randomised, controlled feasibility study. *BMJ Open.* 2016;6:e012583.
99. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2010;363:1833-45.
100. Saint-Remy A, Krzesinski JM. Optimal blood pressure level and best measurement procedure in hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1:235-44.

101. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre CW. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1326-32.
102. Damasiewicz MJ, Polkinghorne KR. Intra-dialytic hypotension and blood volume and blood temperature monitoring. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16:13-8.
103. In: John Feehally JF, Marcello Tonelli, Richard J. Johnson,, editor. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6 th ed. China: Elsevier; 2019. p. 986-94.
104. Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, Chertow GM. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int*. 2001;60:350-7.
105. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2011;365:1099-107.
106. Schanzer H, Skladany M, Haimov M. Treatment of angioaccess-induced ischemia by revascularization. *J Vasc Surg*. 1992;16:861-4; discussion 4-6.
107. Sousa Melo E, Carrilho Aguiar F, Sampaio Rocha-Filho PA. Dialysis Headache: A Narrative Review. *Headache*. 2017;57:161-4.
108. Cheung AK. Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol*. 1990;1:150-61.
109. Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB, Adams PL. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:154-9.
110. Garcia-Garcia G, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Indian J Nephrol*. 2012;22:77-82.
111. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725-30.
112. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58:1072-83.
113. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613-8.
114. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Relationship between left

- ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;28:22-30.
115. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens*. 1986;2:360-70.
 116. Chien Y, Raszkievicz J, Alasti N, Nemeth E, editors. Different arterial pressure responses to norcalcin, a parathyroid calcium receptor agonist, between the spontaneously hypertensive and the Wistar-Kyoto normotensive rats. *Circulation*; 1996: AMER HEART ASSOC 7272 GREENVILLE AVENUE, DALLAS, TX 75231-4596.
 117. Pang PK, Benishin CG, Lewanczuk RZ. Parathyroid hypertensive factor, a circulating factor in animal and human hypertension. *Am J Hypertens*. 1991;4:472-7.
 118. Schluter H, Quante C, Buchholz B, Dietl KH, Spieker C, Karas M, Zidek W. A vasopressor factor partially purified from human parathyroid glands. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;188:323-9.
 119. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul M-C. Arterial Calcifications and Bone Histomorphometry in End-Stage Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15:1943-51.
 120. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drueke TB, Goodman WG. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350:1516-25.
 121. Gambardella J, De Rosa M, Sorriento D, Prevete N, Fiordelisi A, Ciccarelli M, Trimarco B, De Luca N, Iaccarino G. Parathyroid Hormone Causes Endothelial Dysfunction by Inducing Mitochondrial ROS and Specific Oxidative Signal Transduction Modifications. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:9582319.
 122. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol*. 1990;66:493-6.
 123. Hebl V, Zakhrova MY, Canoniero M, Duprez D, Garcia S. Correlation of natriuretic peptides and inferior vena cava size in patients with congestive heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:213-8.

124. Moreno FL, Hagan AD, Holmen JR, Pryor TA, Strickland RD, Castle CH. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol.* 1984;53:579-85.
125. Tetsuka T, Ando Y, Ono S, Asano Y. Change in inferior vena caval diameter detected by ultrasonography during and after hemodialysis. *ASAIO J.* 1995;41:105-10.
126. Lyon M, Blaivas M, Brannam L. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a marker of blood loss. *Am J Emerg Med.* 2005;23:45-50.
127. Rein AJ, Lewis N, Forst L, Gotsman MS, Lewis BS. Echocardiography of the inferior vena cava in healthy subjects and in patients with cardiac disease. *Isr J Med Sci.* 1982;18:581-5.
128. Goldhammer E, Mesnick N, Abinader EG, Sagiv M. Dilated inferior vena cava: a common echocardiographic finding in highly trained elite athletes. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:988-93.
129. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713; quiz 86-8.
130. Asahi T, Nakata M, Higa N, Manita M, Tabata K, Shimabukuro M. Respiratory Collapse of the Inferior Vena Cava Reflects Volume Shift and Subsequent Fluid Refill in Acute Heart Failure Syndrome. *Circ J.* 2016;80:1171-7.
131. De Vecchis R, Ciccarelli A, Ariano C. Inferior Vena Cava collapsibility and heart failure signs and symptoms: new insights about possible links. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98:544-52.