

SON DÖNEM KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PARATIROID BEZLERİNİN ULTRASONOGROFİK BOYUTLARININ KALSİYUM METABOLİZMASI VE KEMİK DÖNGÜSÜ İLE İLİŞKİSİ VE ERİTROPOETİN TEDAVİSİNİN ROLÜ

THE RELATIONSHIP WITH CALCIUM METABOLISM AND BONE TURNOVER OF
ULTRASONOGRAPHIC DIMENSIONS OF PARATHYROID GLANDS IN END-STAGE CHRONIC RENAL
FAILURE AND THE ROLE OF ERYTHROPOETIN TREATMENT

¹Harun DÜĞEROĞLU, ²Ümit ÖZTÜRK, ³Mustafa ÖZTÜRK

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

²Yozgat Yerköy Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

³İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Çalışmanın amacı, son dönem kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda paratiroid bez boyutlarının hiper-paratiroidi ve kemik hastalığı ile ilişkisini belirlemek ve eritropoetin tedavisi ile ilişkisini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) ünitesinde renal replasman tedavisi almakta olan 20 hasta, hemodiyaliz ünitesinden 40 hasta ve evre 4 prediyaliz (GFR 15-29 ml/dk) olan 20 hasta alındı. Hastalara paratiroid ultrasonografi, biyokimya - hematoloji tetkikleri ve kemik mineral dansitometri (KMD) ölçümleri yapıldı.

BULGULAR: Prediyaliz hastaların parathormon (PTH) değerleri SAPD ve hemodiyaliz hastalarına göre daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$). Prediyaliz hastalarda adenom sayısı, periton diyalizi hastalarına göre düşük olduğu bulundu ($p=0.015$). Prediyaliz hastalarının paratiroid adenom volümü, hemodiyaliz hastalarına göre daha düşük saptandı ($p=0.032$). Son bir yılda kullanılan total eritropoetin (EPO) dozu; PTH düzeyi, adenom sayısı ve adenom volümünün yanı sıra, PTH'nin arttırdığı kemik yapım markerları olan alkalen fosfataz ve osteokalsin düzeyi ile de pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r=0.257$ $p=0.021$, $r=0.312$ $p=0.005$). Ortalama PTH değerleri 496.5 ± 439.7 pg/ml olarak bulundu ve adenom volümü ile PTH salgısı arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0.001$).

SONUÇ: PTH sekresyonunun en yüksek otonom değerlere sahip olan hastalar, en fazla eritropoetin kullanmış hastalardır. Bu bulgular, eritropoetin paratiroid gland büyüklüğünü arttırmanın yanı sıra otonomitesini de arttırdığını göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Kronik böbrek yetmezliği, sekonder hiperparatiroidizm, eritropoetin, paratiroid bezler

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of the study is to determine the association of parathyroid gland dimensions with hyperparathyroidism and bone disease in patients with end stage chronic renal failure and to demonstrate its association with erythropoietin treatment.

MATERIAL AND METHODS: Twenty patients undergoing renal replacement therapy at the continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) unit, 40 patients from hemodialysis unit and 40 patients with stage 4 predialysis (GRF 15-29 ml / min) were included in the study. Patient parathyroid ultrasonography, biochemistry-hematology tests and bone mineral densitometry (BMD) measurements were performed.

RESULTS: The PTH values of predialysis patients were lower than those of SAPD and hemodialysis patients (respectively $p=0.002$, $p=0.001$). Patients with predialysis had a lower number of adenomas than patients with peritoneal dialysis ($p=0.015$). The parathyroid adenoma volume of patients with predialysis was lower than that of hemodialysis patients ($p=0.032$). The total erythropoetin (EPO) dose used in the last year; showed positive correlation with PTH level, adenoma number, adenome volume, and bone building markers (osteocalcin and alkaline phosphatase) (respectively $r=0.257$ $p=0.021$, $r=0.312$ $p=0.005$). Mean PTH values were 496.5 ± 439.7 pg / ml and there was a positive correlation between adenoma volume and PTH secretion ($p=0.001$).

CONCLUSIONS: Patients with the highest autonomic levels of PTH secretion were the patients with the most erythropoetin use. These findings suggest that erythropoetin not only increases parathyroid gland size but also increases autonomy.

KEYWORDS: Chronic renal failure, secondary hyperparathyroidism, erythropoetin, parathyroid glands

Geliş Tarihi / Received: 16.12.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Harun DÜĞEROĞLU,
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Harun.dugeroğlu@hotmail.com

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik seyirli böbrek hastalıklarında, ilerleyici nefron kaybı sonucunda böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması ile ortaya çıkan, kalıcı glomerül filtrasyon hızının (GFR) azalması ile kendini gösteren bir tablodur. GFR düşmeye başlayınca renal tübüllerden fosfor atılımı azalır. Kan fosfor düzeyinin artışına serum kalsiyum düzeyinin düşüşü eşlik eder ve bu durum parathormon (PTH) salgılanmasını uyarır. Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT), hiperparatiroidizm tipleri arasında en sık görülenidir. Sekonder hiperparatiroidiye bağlı patolojiler en ağır şekliyle kronik böbrek yetmezliğinde görülür. KBY'de sekonder hiperparatiroidi gelişmesinde; hipokalsemi, hiperfosfatemi, düşük 1,25(OH)₂ kolekalsiferol konsantrasyonu, PTH sekresyonunun artması, PTH metabolizmasındaki bozukluk, PTH'a karşı iskelet direncinin artması gibi değişik faktörler rol oynar (1). Hastalık diyaliz hastalarında %20 oranında görülmektedir (2). Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %9.2'si 10 ile 15 yıl arası sürede paratiroidektomiye giderler. Bu oran 16-20 yıl sonra %20'ye çıkar (2). Çalışmanın amacı, son dönem kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda paratiroid bez boyutlarının hiperparatiroidi ve kemik hastalığı ile ilişkisini belirlemek ve eritropoetin tedavisi ile ilişkisini ortaya koymaktır. Ayrıca, eritropoetin tedavisinin PTH üzerine etkisini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Nefroloji polikliniği, hemodiyaliz ve periton diyalizi ünitesinde, sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) tedavisi almakta olan 20 hasta, hemodiyaliz ünitesinden 40 hasta ve prediyaliz KBY evre 4 (GFR 15 -29 ml/dk) olan 20 hasta alındı. GFR hesaplaması için Cograft-Gault formülü kullanıldı ($((140 - \text{Yaş}) \times (\text{kg}) / (72 \times \text{plazma kreatinin}))$), kadın hastaların sonuçları 0.85 ile çarpıldı). Hastalara General Electric Logiq P5 ultrasonografi (USG) cihazı kullanılarak 13 mmHz'lik lineer prob ile bizim tarafımızdan paratiroid USG yapıldı ve bunun kalsiyum metabolizması ile ilişkisi için biyokimya - hematoloji tetkikleri (PTH, 25-OH D vitamini, osteokalsin, kalsiyum, fosfor, albümin, alkalin fosfat, sodyum, potasyum, üre, BUN,

kreatinin, hemoglobin) yanı sıra kemik mineral dansitometre (KMD) ölçümleriyle korele edildi. Hastalara KMD çekimi omurga, femur ve radius-ulna olmak üzere 3 bölgeden yapıldı. Üniversitemiz radyoloji bölümü tarafından KMD çekimi için Norland XR-46 cihazı kullanıldı. Hormonlar biyokimya laboratuvarındaki Abbott Architect I4000 hormon cihazı kullanılarak çalışıldı. SAPD ve hemodiyaliz tedavisi alan hastaların son 1 yılda kullandıkları total eritropoetin dozları hesaplandı. Darbepoetin alfa kullanan hastaların eritropoetin dozu 200 ile çarpılarak 1 yıllık eritropoetin dozu hesaplandı. Kümülatif eritropoetin düzeyleri ise diyalize girdiği süre boyunca yaklaşık eritropoetin dozu olarak hesaplandı. Ultrasonografi ile paratiroid adenom saptanan hastalarda 3 boyutlu olarak ölçüm yapıldı. Paratiroid bezlerindeki adenom volümü ($a \times b \times c$) $\times \pi/6$ formülü ile hesaplandı. Görüntülenen paratiroid sayısı kaydedildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük olan hemodiyaliz, periton diyalizi ve prediyaliz evre 4 KBY olarak takip edilen hastalar, çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgilendirilerek ve yapılacak olan tetkikler için rızaları alınarak dahil edildi.

DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya 18 yaşından küçük hastalar, paratiroidektomi yapılmış hastalar, çalışma verileri ve kayıtları yetersiz olan hastalar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı tutuldular.

ETİK KURUL

Çalışmanın etik kurul onayı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Çalışmanın verileri, etik kurultan ve hastalardan gerekli izinler alındıktan sonra toplanmıştır.

İSTATİSTİK

Çalışmanın sonuçları hazırlanan formlardan, SPSS 13.0 bilgisayar istatistik çalışma programı ortamına alınarak istatistik analizi yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında unpaired t testi, değişkenler arasındaki korelasyonun analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar; ortalama \pm standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ olması durumu istatistiksel farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 80 hasta alındı. Bunların 20'si prediyaliz evre 4 KBY (12 kadın, 8 erkek), 20'si SAPD hastası (10 kadın, 10 erkek) ve 40'ı hemodiyaliz (18 kadın, 22 erkek) hastasıydı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması prediyaliz hastalarında 44.2 ± 16.1 yıl, periton diyalizi hastalarında 49.3 ± 15.8 yıl, hemodiyaliz hastalarında ise 48.4 ± 18.1 yıldır. Çalışmamıza alınan 80 hastanın genel özellikleri, bakılan hematolojik, biyokimyasal ve diğer parametrelerin (1 yıllık eritropoetin dozları, GFR, kemik mineral dansitesi, paratiroid adenom sayısı ve volümü gibi) bazılarının ortalama değerleri (**Tablo 1**)'de verilmiştir.

Tablo 1: Hasta verilerinin genel durumu

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Yaşı	80	18	84	47,58	16,94
Diyaliz Süresi (ay)	80	0	168	40,14	40,47
Eritropoetin alfa (IU/ml)	80	0	256000	50300,00	69394,196
Eritropoetin beta (IU/ml)	80	0	480000	50075,00	94376,538
Darbepoetin alfa (mcg)	80	0	1600	256,88	379,071
Total eritropoetin	80	0	480.000	151750,00	143594,057
Kümülatif eritropoetin	80	0	5280000	713955,21	1038585,052
GFR (ml/dk)	80	0	28	4,88	8,765
Kalsiyum (mg/dl)	80	6,3	11,0	8,93	0,865
Fosfor (mg/dl)	80	1,5	10,1	4,78	1,494
Parathormon (pg/ml)	80	28	2033	496,45	439,719
25-hidroksi-vitamin D (ng/ml)	80	5,1	105,0	25,52	18,828
Albumin (mg/dl)	80	2,0	5,1	3,93	0,507
T.protein (mg/dl)	80	4,0	6,5	4,698	4,544
Osteokalsin (ng/ml)	80	2,0	100,0	36,59	33,320
Alkalen fosfat (U/L)	80	55	1897	352,93	283,561
L2 KMD (gr/cm2)	80	0,441	1,729	0,92124	0,242209
L2 T-Skoru	80	-4,02	3,68	-1,2130	1,36862
FB KMD (gr/cm2)	80	0,345	2,068	0,79478	0,257698
FB T-Skoru	80	-5,50	7,68	-2,0231	2,05437
Adenom sayısı	80	0	5	1,33	1,448
Adenom volümü(cc)	80	0,0	2716,3	253,318	505,0130

GFR: Glomeruler filtrasyon hızı

KMD: Kemik mineral dansitometresi

L2: Lomber 2 vertebra

FB: Femur boyunu

Çalışmamıza alınan 20 prediyaliz evre 4 KBY hastası ile 20 periton diyalizi tedavisi alan hastalar arasındaki karşılaştırmalarda PTH, albumin, ALP, kreatinin, adenom sayısı, kemik mineral dansitometre değerleri (femur boyunu T-skoru) arasında anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.043$, $p=0.010$, $p=0.015$, $p=0.009$) (**Tablo 2**).

Çalışmamıza alınan 20 prediyaliz evre 4 KBY hastası ile 40 hemodiyaliz tedavisi alan hastalar arasındaki karşılaştırmalarda PTH, osteokalsin, ALP, kreatinin, adenom volümü, kemik mineral dansitometre (lomber vertebra ve femur boyunu T-skorları) değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.010$, $p=0.001$, $p=0.032$, $p=0.003$, $p=0.030$) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Prediyaliz, periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının cinsiyet dağılımları ve ortalama değerleri ile karşılaştırılmalarında bulunan p değerleri

	PrediyalizSD (n=20)	Periton DiyalizSD (n=20)	HemodiyalizSD (n=40)	P 1	P 2	P 3
Cinsiyet						
Kadın (n/%)	12 (60)	10 (50)	18 (45)			
Erkek (n/%)	8 (40)	10 (50)	22 (55)			
Yaşı	44,2±16,1	49,3±15,8	48,4±18,1	0,318	0,383	0,850
Diyaliz Süresi (ay)	0	52,7±34,0	54±40,7	0,001	0,001	0,908
Total eritropoetin dozu (IU/ml)	0	179200±117271,4	213900±137513,2	0,001	0,001	0,338
Kalsiyum (mg/dl)	9,0±0,8	8,9±1,1	8,9±0,8	0,796	0,964	0,774
Fosfor (mg/dl)	4,5±0,9	4,6±1,1	5,1±1,9	0,586	0,198	0,375
Parathormon (pg/ml)	195,7±85,7	478,4±369,3	655,9±499	0,002	0,001	0,165
25-hidroksi-vitamin D (ng/ml)	31,9±26,4	19,2±15,6	25,5±14,8	0,072	0,233	0,132
Albumin (mg/dl)	4,1±0,6	3,8±0,4	3,9±0,5	0,043	0,177	0,357
T.protein (mg/dl)	4,8±0,4	6,7±0,6	7,1±0,9	0,265	0,155	0,127
Osteokalsin (ng/ml)	15,4±16,0	25,2±26,5	52,9±34,8	0,164	0,001	0,003
Alkalen fosfat (U/L)	214,6±80,5	335,7±181,4	430,7±357,1	0,010	0,010	0,268
BUN (mg/dl)	62,6±20,5	52,8±16,3	62±23,1	0,103	0,932	0,115
Kreatinin (mg/dl)	3,9±1,4	8,9±2,5	8±3,7	0,001	0,001	0,333
L2 KMD (gr/cm2)	1,039±0,236	0,915±0,261	0,864±0,219	0,123	0,006	0,433
L2 T-Skoru	-0,531±1,218	-1,185±1,569	-1,567±1,225	0,149	0,003	0,305
FB KMD (gr/cm2)	0,906±0,215	0,754±0,169	0,759±0,299	0,018	0,055	0,953
FB T-Skoru	-1,047±1,538	-2,291±1,321	-2,377±2,427	0,009	0,030	0,883
Adenom sayısı	0,65±1,1	1,8±1,7	1,4±1,4	0,015	0,034	0,359
Adenom volümü(cc)	60,8±142,8	169,1±224,4	391,7±663,2	0,076	0,032	0,151

BUN: Kan üre azotu

KMD: Kemik mineral dansitometri

L2: Lomber 2 vertebra

FB: Femur boyunu

SD: Standart Deviyasyon

P1: Prediyaliz ile periton diyalizi karşılaştırılmasındaki p değerleri

P2: Prediyaliz ile hemodiyaliz karşılaştırılmasındaki p değerleri

P3: Periton diyalizi ile hemodiyaliz karşılaştırılmasındaki p değerleri

Çalışmamızda 20 periton diyalizi hastası ile 40 hemodiyaliz tedavisi alan hasta arasındaki karşılaştırmada periton diyalizi hastalarında osteokalsin değerleri daha düşük saptandı ($p=0.003$). Periton diyalizi hastaları ile hemodiyaliz hastaları arasında total EPO, PTH, adenom volümü ve adenom sayısı arasında korelasyon saptanmamıştır (**Tablo 2**).

Çalışmamızda ortalama PTH değerleri 496.5 ± 439.7 pg/ml olarak bulundu ve adenom volümü ile PTH salgısı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p=0.001$, k katsayısı=0.606). Paratiroid birim volümü (mm^3) başına düşen PTH salgısı ise, çalışılan parametrelerin herhangi biriyle korele değildi.

Çalışmamıza kabul edilen 80 hastanın 28'i eritropoetin tedavisi almıyordu. Bu hastaların 20'si prediyaliz hastası, 3 hasta periton diyalizi, 5 hasta ise hemodiyaliz tedavisi alan hastaydı. Hastaların 52'si ise eritropoetin tedavisi alıyordu. Eritropoetin tedavisi almayan hastalarla eritropoetin tedavisi alan hastalar arasında diyaliz süresi (ay) açısından anlamlı fark saptandı (sırasıyla 16.9 ± 37.6 'e karşı 52.6 ± 36.5 ay, $p=0.001$). Eritropoetin tedavisi almayan

hastalarda, alan hastalara göre PTH düzeyleri daha düşük saptandı (sırasıyla 301.3 ± 263.1 'e karşı 601.5 ± 480.3 pg/ml, $p=0.003$). Eritropoetin tedavisi almayan hastalarda, eritropoetin tedavisi alan hastalara göre osteokalsin düzeyleri daha düşük saptandı (sırasıyla 23.8 ± 26.3 'e karşı 43.4 ± 34.9 ng/ml, $p=0.011$). Son bir yılda kullanılan total eritropoetin (EPO) dozu; PTH düzeyi, adenom sayısı ve adenom volümünün yanı sıra, PTH'nın arttırdığı kemik yapım markerları olan alkalin fosfataz ve osteokalsin düzeyi ile de pozitif korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r=0.257$ $p=0.021$, $r=0.312$ $p=0.005$). Eritropoetin tedavisi almayan hastalarda, eritropoetin tedavisi alan hastalara göre distal radius-ulna KMD değeri daha yüksek saptandı (sırasıyla 0.377 ± 0.110 'e karşı 0.309 ± 0.142 gr/cm², $p=0.032$).

TARTIŞMA

KBY, ilerleyici nefron kaybı sonucunda böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması ile ortaya çıkan bir tablodur. KBY geliştikten sonra, renal hasarı başlatan sebep ne olursa olsun, yavaş ve ilerleyici böbrek hasarı sonucu Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmektedir (3,4).

Glomeruler filtrasyon hızı düşmeye başlayınca renal tübüllerden fosfor atılımı azalır. Kan fosfor düzeyinin artmasına serum kalsiyum düzeyinin düşüşü eşlik eder ve bu durum PTH salgılanmasını uyarır. PTH, böbreklerden fosfor atılımını artırır ve kan fosfor düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Bu etki GFR %30'un altına düşünce ortadan kalkar ve serum fosfor seviyesi yükselmeye başlar. Bu durumda hipokalsemi, hiperfosfatemi ve PTH'da belirgin artış vardır. Çalışmamızda tüm hastaların ortalama fosfor düzeyleri 4.8 ± 1.5 mg/dl, prediyaliz evre 4 KBY'li hastalarının fosfor düzeyleri ise normalin üst sınırında (4.5 ± 0.87 mg/dl) olarak bulundu. Aynı zamanda tüm hastalarımızın ortalama kalsiyum değerleri 8.9 ± 0.9 mg/dl, prediyaliz evre 4 KBY hastalarının kalsiyum düzeyleri 8.95 ± 0.84 mg/dl olarak bulundu. Prediyaliz, hastaların PTH'sı da normalin yaklaşık 3 kat üzerindeydi.

PTH'nın aşırı yapımı, vitamin D'nin sentezinin azalması ve metabolik asidozun varlığı hastalarda kemik sorunlarının ortaya çıkmasına

neden olur. Böbrek hastalığı ilerledikçe D vitamini ile plazma kalsiyum düzeylerinin düşmesi ve bunlardan bağımsız olarak fosfat retansiyonu PTH sekresyonunu artırır ve paratiroid bez hiperplazisine neden olur (5-6).

KBY'e bağlı sekonder hiperparatiroidilerde paratiroid bez disfonksiyonu kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile aktif vitamin D tedavilerine dirençlidir. Bu direncin muhtemelen nedeni kalsiyumun ayar noktasındaki değişiklikler ya da fonksiyonel paratiroid bezinin kütesinin artışı olabilir (7). Paratiroid bezlerinin artan boyutlarının kalsiyum aracılı PTH baskılanmasını bozduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda dolaşımdaki bazal PTH konsantrasyonları ile paratiroid bez büyüklüğü arasında ilişki bulunmuştur (8-10). Bazı çalışmalarda ise bir ilişki bulunamamıştır (11-13). Indridason ve ark. (14) yaptığı bir çalışmada paratiroid bez büyüklüğü ile kalsiyum aracılı PTH supresyonu arasında güçlü bir ilişki görülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre kalsiyum reseptör anormalliklerinden ziyade paratiroid bez büyümesi SDBY olanlarda PTH hipersekresyonunda baskın rol oynamaktadır.

Kakuta ve ark. (15) yaptığı çalışmada Sekonder Hiperparatiroidili 16 hemodiyaliz hastasında paratiroid bezin ağırlığı ile salgılanan PTH arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmada pozitif korelasyon bildirilmiştir. Buna göre USG ile ölçülen paratiroid boyutlarından $a \times b \times c \times (\pi/6)$ formülü ile mm³ olarak paratiroid volümü hesaplanmış. Paratiroid bezin hacmi ile ağırlık arasında pozitif korelasyon bulunmuş, USG ile hesaplanan volüm bezin gerçek ağırlığını gösteren iyi bir göstere olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada PTH sekresyonu ile ağırlık arasında bir ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak USG ile belirlenen paratiroid hacmi bezlerin gerçek ağırlığını belirlemede iyi bir gösterebilir. Tominaga ve ark. (16-17) yaptığı çalışmada USG ile belirlenen hacmin cerrahi sonrası ölçülen bez ağırlığı ile önemli derecede ilişkili olduğu bulunmuştur, Kakuta ve ark. (15) yaptığı çalışmada da aynı bulgular mevcuttu. Bizim çalışmamızda da USG ile $a \times b \times c \times (\pi/6)$ ile adenom volümü hesaplandı. Çalışmamızda ortalama PTH değerleri 496.5 ± 439.7 pg/ml

olarak bulundu ve adenom volümü ile PTH salgısı arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0.001$, k katsayısı= 0.606). Paratiroid birim volümü (mm^3) başına düşen PTH düzeyi ise, çalışılan parametrelerin herhangi biriyle korele değildi. Bu bulgu, PTH sekresyonunun kalsiyum ayar noktasındaki değişikliklere bağlı olmayıp, paratiroid volümü ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Hiperparatiroidinin, kemik iliğinde fibrozisi hızlandırarak KBY'de görülen anemide rol oynadığı iddia edilmiştir. Parathormonun KBY'de eritropoetine cevaplılığı azalttığı, hiperparatiroidinin tedavisi sonucu eritropoetin ihtiyacının azaldığı bilinmektedir. Eritropoetin paratiroid fizyolojisi üzerindeki etkileri konusunda yeterli çalışma yapılmamıştır. Öztürk ve ark. (18) yaptığı çalışmada paratiroid dokusunda eritropoetin reseptör varlığını kanıtlamışlardı ve eritropoetin PTH sekresyonunu artırırken glandın hiperplazisine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdi. Yaptıkları *in vitro* çalışmada, eritropoetin paratiroid hücrelerinde mitozu uyarmakta, apoptozu azaltmakta ve PTH sekresyonunu arttırmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliğinde EPO yapımı azalmakla birlikte devam etmektedir, KBY'de EPO değerleri normal ölçülmesine rağmen aneminin derecesine göre düşük kalmaktadır. KBY'de relatif düşük EPO düzeylerine rağmen paratiroid hiperplazisi olmaktadır. KBY'de izlenen sekonder hiperparatiroidi, karbamile eritropoetin uyarımından etkilenmektedir (18). Proteinlerin karbamilasyonu biyolojik aktivitelerini bozmaktadır. Karbamile eritropoetin biyolojik aktivitesi ile ilgili bir çalışmada yüksek doz karbamile eritropoetin ratlarda eritropoezi uyarmadığı görülmektedir (18,19). KBY'de karbamile eritropoetin düzeyi ile ilişkili çalışma bulunmamaktadır; ancak üremide artmış olması beklenebilir. KBY'deki muhtemelen artmış karbamile eritropoetin, eritropoezi uyarmadan paratiroid hücrelerindeki EPO reseptörlerini uyarması mümkün görülmektedir. Araştırmacılar, EPO reseptörleri uyarımı ile birlikte aktif D vitamini, hiperfosfatemi gibi stimulan faktörlerin de

paratiroid hiperplazisine neden olabileceğini iddia etmişlerdir (18).

KBY hastalarında EPO tedavisi sonrasında PTH düzeyinde belirgin bir artış görülmemektedir (20). Bizim çalışmamızda ise EPO tedavisi alan hastalarda PTH düzeyleri, EPO almayan hastalara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla 601.5 ± 480.3 pg/ml karşı 301.3 ± 263.1 pg/ml, $p=0.003$). Ayrıca, Lai ve ark. (21) yaptığı çalışmada Sekonder Hiperparatiroidili 8 hemodiyaliz hastasında eritropoetin tedavisinin paratiroid fonksiyonlarına etkisini araştırdıkları çalışmada 12 hafta EPO verildikten sonra PTH'da anlamlı bir artış bildirmemişlerdir (sırasıyla 541.9 ± 65.3 pg/ml'e karşı 572.9 ± 75.3 pg/ml). Sonuç olarak EPO tedavisinin paratiroid fonksiyonlarına etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Lai ve ark. (21) yaptığı çalışmada, EPO sonrası PTH düzeylerindeki farkın anlamlı olmaması, çalışma grubunun küçüklüğüne bağlanabilir. Bizim çalışmamızda EPO tedavisi alanlar ile almayanlar arasında PTH düzeyleri arasında anlamlı fark mevcut olduğu gibi, EPO dozu ile adenom sayısı ve adenom volümü arasında korelasyon saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastalarında kemik mineral dansitometri (KMD) ile kemik remodelling belirteçleri (PTH, ALP) arasında korelasyon saptanmamıştır. Böyle bir ilişkinin olmamasının nedeni açık değildir; ancak diyaliz hastalarında kemik ile ilişkili problemlerin ne denli karmaşık olduğunu ve osteoporozun, üremik hastalardaki metabolik kemik sorunlarının sadece bir parçası olduğunu göstermektedir. Doğukan ve ark. (22) yaptığı çalışmada 28 periton diyalizi hastasında yapılan KMD ölçümünde %25.7'sinde osteoporoz, %27.9'unda osteopeni saptanmış. Çalışmaya alınan hastaların ortalama lumbar vertebra T-skoru -1.88 ± 1.43 , femur boynu T-skoru -1.79 ± 1.04 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama lumbar vertebra L2 T-skoru -1.15 ± 1.46 , femur boynu T-skoru -2.02 ± 2.05 bulundu. Doğukan ve ark. (22) yaptığı çalışmada PTH değerleri ile KMD'da normal, osteoporotik yada osteopenik sonuçları olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamış. Bizim çalışmamızda da KMD ölçümleri ile PTH değerleri arasında korelasyon

saptanmadı. KBY hastalarında kemik mineral dansitometre ölçümlerinde osteopeni ve osteoporoz sıklığı artmıştır.

Doğukan ve ark. (22) yaptığı çalışmada 28 periton diyalizi hastasında ortalama serum 25(OH)D vitamin düzeylerini 50.4 ± 28 nmol/L saptamışlardı, osteoporotik hastalarda vitamin D düzeyi daha düşük olma eğiliminde olduğunu göstermişlerdi. Bizim çalışmamızda tüm hastaların vitamin D düzeyleri ortalama 25.5 ± 18.8 ng/ml olarak saptandı. Prediyaliz hastalarının ortalama D vitamini düzeyleri 31.9 ± 26.4 ng/ml, periton diyalizi hastalarının 19.2 ± 15.6 ng/ml, hemodiyaliz hastalarının 25.5 ± 14.8 ng/ml olarak bulundu. KBY hastalarında 25(OH)D vitamin konsantrasyonunun 30 ng/ml'den fazla olması önerilmektedir. Çalışma grubumuzda 20 hastanın 25(OH)D vitamin düzeyi 30 ng/ml'nin üzerindeydi. Stavroulopoulos ve ark. (23) yaptığı çalışmada, vitamin D seviyesi ile PTH arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiş ve vitamin D eksikliğinin düzeltilmesi ile sekonder hiperparatiroidi insidansının azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Wolf ve ark. (24) yaptığı başka bir çalışmada 825 hemodiyaliz hastasının 25(OH)D vitamin düzeyleri ile 90 günlük mortalite arasındaki ilişkiyi incelemişler, vitamin D eksikliğinin erken dönem mortalite artışına neden olduğu ileri sürülmüştür. Çalışma grubumuzda gördüğümüz kadarıyla, KBY hastalarının izleminde aktif D vitamini replasmanı yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak; PTH sekresyonunun en yüksek otonom değerlere sahip olan hastalar, en fazla eritropoetin kullanmış hastalardır. En fazla eritropoetin kullanan hastalar da en yüksek adenom volümü ve otonom PTH salgısına sahiptirler. Bu bulgular, eritropoetin paratiroid gland büyüklüğünü arttırmanın yanı sıra otonomitesini de arttırdığını göstermektedir. Ayrıca, Diyaliz hastalarında belirli aralıklarla vitamin D düzeyi ölçülmesi ve eksikliğinin düzeltilmesi kemik kaybını önlemede ve hatta mortaliteyi azaltmada yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. De Francisco ALM, Fresnedo GF, Rodrio E, Pinera C, Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 161-6.
2. Malluche H, Monier-Faugere C. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int.* 1992; 42: 62-7.

3. Vieira H, Kunnii I, Nishida S. Evolution of PTH Assays. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 621-7.
4. D' Amour P, Brossard JH, Rakel A. Evidence that the Amino-terminal composition OF Non-Parathyroid Hormone Fragments Starts before Position 19. *Clinical Chemistry*, 2005; 51: 169-6.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine(çeviri) fifteenth edition. 2004; 1551-1566.
6. Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of seconder hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney International* 2005; 95: 8-12.
7. Galbraith SC, Quarles LD: Tertiary hyperparathyroidism and refractory secondary hyperparathyroidism, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, edited by Favus MJ, New York, Raven Press, 1993; 159.
8. Giuseppetti GM, Giovagnoni A, Baldelli S, Macchini M, Bordoni E: Correlazioni Cliniche e Radio-ecotomografiche nell' Iperparatiroidismo Secondario. *Radiol Med* 1986; 72: 29-31.
9. Johnson WJ, Mccarthy JT, Van Heerden JA, Sterioff S, Grant CS, Kao PC: Results of subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Ani J Med*, 1988; 84: 23-32.
10. Malmaeus J, Grimelius L, Johansson H, Akerstrom G, Dunghall S: Parathyroid pathology in hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Scandi Urol Nephrol* 1984; 18: 157-66.
11. Mccarron DA, Muther RS, Lenfesty B, Bennetf WM: Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: Relationship to gland size. *Kidney International* 1982; 22: 662-70.
12. Gladziwa U, Ittel TH, Dakshinamurty KV, Schacht B, Riehl J, Sieberth HG: Secondary hyperparathyroidism and sonographic evaluation of parathyroid gland hyperplasia in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1992; 38: 162-66.
13. Bland KI, Tidwell S, Von Fraunhofer JA, Morris RR, Mccoy MT, Wathen RL: Intraoperative localization of parathyroid glands using methylothionine chloride tetramethylthionine chloride in secondary hyperparathyroidism. *Surgery Gynecol Obstet* 1985; 160: 42-8.
14. Indridason OS, Heath H, Khosla S, Yohay DA, Quarles LD. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney international* 1996; 50: 1663-71.
15. Kakuta T, Tanaka R, Kanai G et al. Relationship between the weight of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 385-90.
16. Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S. Is the Volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 2006; 10: 198-02.
17. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Clinical features and Hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to Maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 266-73.
18. Öztürk M. Eritropoetin Paratiroid Fizyolojisindeki Etkileri. Yan dal uzmanlık tezi, Van: 2006.

19. Mun KC, Golper TA. Impaired biological activity of erythropoietin by cyanate carbamylation. *Blood Purification*, 2000; 18: 13-7.

20. Takenaka T, Itaya Y, Ishikawa I. Skeletal effects of erythropoietin in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2003; 35: 407-13.

21. Lai YH, Tsai JC, Chen HC, Guh JY, Hwang SJ, Tsai JH. Lack of Influence of Recombinant Human Erythropoietin on Parathyroid Function in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Nephron* 1995; 70: 223-28.

22. Doğukan A, Şahpaz F, Balcı TA. Kronik periton diyalizi hastalarında kemik mineral dansitesi ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki. *Turk Nephro Dial Transplan Journal* 2009; 18: 1-4.

23. Stavroulopoulos A, Porter CJ, Roe S, Hosking DJ, Cassidy MJD: Relationship between vitamin D status, parathyroid hormone levels and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Nephrology* 2008; 13: 63-7.

24. Wolf M, Shah A, Gutierrez O. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-13.