



**Böbrek Hastalıkları:
Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO)
Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik
Bozuklukları (KBH-MKB) Kılavuzu 2017
Güncellemesi'nin İdari Özeti: Yapılan Değişiklikler
ve Bunların Önemi**

**Böbrek Hastalıkları:
Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) Kronik Böbrek
Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları (KBH-MKB) Kılavuzu
2017 Güncellemesi'nin İdari Özeti: Yapılan Değişiklikler ve
Bunların Önemi**

KILAVUZ ÖZETİ

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları (KBH-MKB) Kılavuzu 2017 Güncellemesi'nin İdari Özeti: Yapılan Değişiklikler ve Bunların Önemi

Markus Ketteler¹, Geoffrey A. Block², Pieter Evenepoel³, Masafumi Fukagawa⁴, Charles A. Herzog⁵, Linda McCann⁶, Sharon M. Moe^{7,8}, Rukshana Shroff⁹, Marcello A. Tonelli¹⁰, Nigel D. Toussaint¹¹, Marc G. Vervloet¹² ve Mary B. Leonard¹³

¹Coburg Kliniği, Coburg, Almanya; ²Denver Nephrology, Denver, Colorado, ABD; ³Leuven Üniversite Hastaneleri, Leuven, Belçika; ⁴Tokai Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isehara, Japonya; ⁵Hennepin İlçe Tıp Merkezi, Minneapolis, Minnesota, ABD; ⁶Eagle, Idaho, ABD; ⁷Indiana Üniversitesi Tıp Fakültesi, Indianapolis, Indiana, ABD; ⁸Roudebush Gazileri Tıp Merkezi, Indianapolis, Indiana, ABD; ⁹Great Ormond Sokağı Çocuk Hastanesi, NHS Vakfı, Londra, Birleşik Krallık; ¹⁰Calgary Üniversitesi, Calgary, Kanada; ¹¹Melbourne Üniversitesi Melbourne Kraliyet Hastanesi, Melbourne, Avustralya; ¹²VU Üniversitesi Tıp Merkezi Amsterdam, Amsterdam, Hollanda; ve ¹³Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi, Stanford, Kaliforniya, ABD

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı'nın (KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) KBH-MKB'da Tanı, Değerlendirme, Önleme ve Tedavi: Klinik Uygulama Kılavuzu 2017 Güncellemesi ile okuyuculara, 2009 yılında yayınlanan KBH-MKB Kılavuzu'nun selektif bir güncellemesi sunulmaktadır. 2009 yılında yayınlanan kılavuzla birlikte bu güncellemenin amacı, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan yetişkinler ve çocuklar, kronik diyaliz tedavisi gören hastalar veya böbrek nakli olan bireylere fiilen bakan hekimler için kılavuz bir yayın olmaktır. Bu derleme, 2017 KBH-

MKB Kılavuz Güncellemesi'ndeki temel hususların altını çizerken, orijinal kılavuz belgede yapılan değişikliklerin hangi gerekçelerle yapıldığına dikkat çekmektedir. Güncellenmiş önerileri de içeren konu başlıklarından bazıları, KBH-mineral ve kemik bozukluğunda (MKB) kemik anomalilerinin teşhisi, fosfat seviyesini düşürme ve kalsiyum seviyesini korumaya yönelik KBH-MKB tedavisi, KBH-MKB'de paratiroid hormonundaki anormalliklerin tedavisi, kemik anomalilerinin antirezorptifler ve diğer osteoporotik ilaçlarla tedavisi, ve böbrek nakli kemik hastalığının değerlendirilmesi ve tedavisidir.

Kidney International (2017) 92, 26–36; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek nakli; diyaliz; hiperfosfatemi; hiperparatiroidizm; kalsiyum; KDIGO KBH-MKB Kılavuzu; kemik mineral yoğunluğu. Copyright © 2017, KDIGO. Uluslararası Nefroloji Derneği adına Elsevier tarafından yayımlanmıştır. Bu makale CC BY-NC-ND lisansı altında açık erişimli bir yayındır (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

İletişim: Markus Ketteler, Division of Nephrology, Klinikum Coburg GmbH, Ketschendorfer Street 33, 96450 Coburg, Germany. E-mail: markus.ketteler@klinikum-coburg.de; ve Mary B. Leonard, Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Drive, Room G-306, Stanford, California 94305, USA. E-mail: leonard5@stanford.edu

Yukarıda listelenen yazarların tümü kılavuz güncellemesi Çalışma Grubu üyeleridir.

KDIGO Vakfı'nın Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluklarında (KBH-MKB) Tanı, Değerlendirme, Önleme ve Tedavi: Klinik Uygulama Kılavuzu 2017 Güncellemesi'nin tamamı eş zamanlı olarak www.kisupplements.org adresinde Kidney International Supplements (2017) Cilt 7, Sayı 1'de yayımlanmaktadır.

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2009 yılında KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluklarında (KBH-MKB) Tanı, Değerlendirme, Önleme ve Tedavi: Klinik Uygulama Kılavuzu'nu yayımladı.¹ Ne var ki, o dönem, Çalışma Grubu tavsiyelerin dayandırılacağı yüksek kaliteli kanıtların bulunmadığını kabul etmişti. Takip eden yıllarda, çoklu randomize kontrollü çalışmalar (RKC) ve prospektif kohort çalışmalarında, KBH-MKB'nin değerlendirilmesi, gelişimi, ilerlemesi ve tedavisinin altında yatan bazı temel konular incelenmiştir. KDIGO, vakıf kurallarının güncelliğinin periyodik olarak gözden geçirilmesi gerektiğini kabul ederek, 2013 yılında “KBH-MKB: Geleceğe Dönüş” adı altında bir ihtilaflar konferansı düzenledi.²

Konferans katılımcıları 2009 tavsiyelerinin¹ çoğunun halen mevcut uygulamada geçerli olduğu sonucuna varsa da, yeni verilere dayanarak, revizyon için toplam 12 öneri belirledi. Bunun sonucunda, bir çalışma grubu oluşturuldu ve KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'nun selektif bir güncellemesini³ oluşturmak üzere toplandı (Tablo 1).¹ Yeni ve önemli birkaç klinik araştırmadan elde edilen sonuçlara rağmen, büyük bilgi boşluklarının hala var olması dikkat çekmekteydi. Bu bağlamda, 2009 Kılavuzu'nda¹ yer alan “görüşe dayalı” tavsiyelerin çoğu aynı bırakılmıştır (KDIGO KBH-MKB tavsiyelerinin özetine bakınız).

Tablo 1. KDIGO KBH-MKB 2009 ve 2017 Kılavuzları'nda yer alan tavsiyelerin karşılaştırması.

KDIGO KBH-MKB 2017 revize tavsiyeleri ²	KDIGO KBH-MKB 2009 tavsiyeleri ¹	Güncellenmenin kısaca gerekçesi
3.2.1. KBH-MKB ve/veya osteoporoz için risk faktörü bulguları olan Evre 3a-5D KBH hastalarında, sonuçlar tedavi kararlarını etkileyecekse, kırık riskini değerlendirmek için KMY testini öneriyoruz (2B).	3.2.2. KBH-MKB bulgusu olan Evre 3a-5D KBH hastalarında, KMY testinin rutin olarak yapılmamasını öneriyoruz. Zira, KMY ile, genel popülasyonda olduğu gibi kırık riski tahmin edilememekte ve böbrek osteodistrofinin tipi öngörülememektedir (2B).	Yapılan birçok yeni prospektif çalışmada, DXA'da düşük KMY'nin Evre 3a-5D KBH hastalarında yeni kırıkları öngörebileceği gösterilmiştir. Bu ilk 2 tavsiyenin sırası, DXA'da elde edilen KMY sonucunun kemik biyopsisi yapma kararını etkileme olasılığı nedeniyle değiştirilmiştir.
3.2.2. Evre 3a-5D KBH hastalarında, renal osteodistrofinin tipi bilgisinin tedavi kararlarına etki etmesi durumunda kemik biyopsisi yapılması mantıklıdır (derecelendirilmemiştir).	3.2.1. Evre 3a-5D KBH hastalarında, aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere, açıklanamayan kırıklar, kalıcı kemik ağrısı, açıklanamayan hiperkalsemi, açıklanamayan hipofosfatemi, olası alüminyum toksisitesi ve KBH-MKB olan hastalarda bifosfonatlar ile önceki tedavi gibi durumlar da dahil olmak üzere çeşitli durumlarda kemik biyopsisi yapılması makuldür (derecelendirilmemiştir).	Bu revizyon için birincil motivasyon KBH, düşük KMY ve yüksek kırık riski olan hastalarda osteoporoz ilaçlarının kullanımına dair edinilen fazlaca deneyimdi. Kemik biyopsisinin yapılmaması, yüksek kırılma riski olan hastalara antirezorptif tedavi uygulanmamasına yeterli bir gerekçe olmayabilir.
4.1.1. Evre 3a-5D KBH hastalarında KBH-MKB tedavisi, fosfat, kalsiyum ve PTH seviyelerinin seri ve birlikte değerlendirilmelerine dayandırılmalıdır (derecelendirilmemiştir).		Bu yeni öneri KBH-MKB laboratuvar parametrelerinin karmaşıklığına ve etkileşimine dikkat çekmek amacıyla yapılmıştır.
4.1.2. Evre 3a-5D KBH hastalarında, yüksek fosfat seviyelerinin normal aralığa düşürülmesini öneriyoruz (2C).	4.1.1. Evre 3a-5 KBH hastalarında serum fosfatın normal aralıkta korunmasını öneriyoruz (2C). Evre 5D KBH hastalarında ise, yüksek fosfat seviyelerinin normal aralığa düşürülmesini öneriyoruz (2C).	Bazı güvenlik kaygılarıyla birlikte, fosfat değerini normal aralıkta tutma çabasının Evre 3a-4 KBH hastalarında fayda gösterdiğini destekleyen verilerle sahip olmadığımızı söylemek durumundayız. Tedavi aşkar hiperfosfatemiyeye yönelik olmalıdır.
4.1.3. Evre 3a-5D olan yetişkin KBH hastalarında hiperkalsemiden kaçınılmasını öneriyoruz (2C). Evre 3a-5D KBH olan çocuklarda, serum kalsiyum değerinin yaşa uygun normal aralıkta korunmasını öneriyoruz (2C).	4.1.2. Evre 3a-5D KBH hastalarında serum kalsiyum değerinin normal aralıkta korunmasını öneriyoruz (2D).	Yetişkinlerde, aşırı kalsiyum yüklenmesini önlemek amaçlı, hafif ve asemptomatik hipokalsemiye (örneğin kalsimimetik tedavi bağlamında) müsamaha gösterilebilir.
4.1.4. Evre 5D KBH hastalarında, 1.25 ile 1.50 mmol/l (2.5 ile 3.0 mEq/l) arasında diyalizat kalsiyum konsantrasyonunun kullanılmasını öneriyoruz (2C).	4.1.3. Evre 5D KBH hastalarında, 1.25 ile 1.50 mmol/l (2.5 ile 3.0 mEq/l) arasında diyalizat kalsiyum konsantrasyonunun kullanılmasını öneriyoruz (2D).	Daha yüksek kaliteli çalışmalar mevcut olsa da, bu çalışmalarda, 1.25 ile 1.50 mmol/l (2.5 ile 3.0 mEq/l) kalsiyum diyalizat konsantrasyonları arasında yararlar ve zararlar açısından bir ayırım yapılmamıştır. Bu nedenle, ilk ifade korunmakla birlikte, kanıt derecesi 2D'den 2C'ye yükseltilmiştir.

<p>4.1.5. Evre 3a-5D KBH hastalarında, fosfat düşürücü tedaviyle ilgili kararlar, serum fosfat seviyesindeki yükselmenin ilerleyici veya kalıcı olduğu değerlendirilerek verilmelidir (derecelendirilmemiştir).</p>	<p>4.1.4. Evre 3a-5 (2D) ve 5D (2B) KBH hastalarının hiperfosfatemisi tedavisinde fosfat bağlayıcı ajanlar kullanılmasını öneriyoruz. Fosfat bağlayıcının seçiminde KBH'nin aşaması, diğer KBH-MKB bileşenlerinin varlığı, eşlik eden tedaviler ve yan etki profilinin dikkate alınması yerinde bir karardır (derecelendirilmemiştir).</p>	<p>Erken "önleyici" fosfat düşürücü tedavinin mevcut veriler tarafından desteklenmediği algısına dikkat çekilmektedir (bakınız 4.1.2. sayılı Tavsiye). Tüm olası yaklaşımların (yani, bağlayıcılar, diyet, diyaliz) etkili olabileceği düşünülerek, fosfat bağlayıcı ajanlar yerine daha geniş kapsamlı "fosfat düşürücü" tedavi terimi kullanılmıştır.</p>
<p>4.1.6. Fosfat düşürücü tedavi gören yetişkin Evre 3a-5D KBH hastalarında, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcıların dozunun kısıtlanmasını öneriyoruz (2B).</p> <p>Evre 3a-5D KBH olan çocuklarda, fosfat düşürücü tedavi seçiminde serum kalsiyum seviyelerinin esas alınması makul bir davranıştır (derecelendirilmemiştir).</p>	<p>4.1.5. Evre 3a-5D KBH ve hiperfosfatemisi hastalarında, kalıcı veya tekrarlayan hiperkalsemi varlığında, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı dozunun ve/veya kalsitriol veya D vitamini analogunun dozunun sınırlanmasını öneriyoruz (1B).</p> <p>Evre 3a-5D KBH ve hiperfosfatemisi hastalarında, arteriyel kalsifikasyon (2C) ve/veya dinamik kemik hastalığı (2C) varlığında ve/veya serum PTH seviyelerinin sürekli düşük olması durumunda (2C), kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı dozunun sınırlanmasını öneriyoruz.</p>	<p>Üç RKÇ'den elde edilen yeni kanıtlar, hiperfosfatemik hastalarda KBH'nin tüm evreleri boyunca kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcıların kısıtlanmasına yönelik daha genel bir öneriyi destekler niteliktedir.</p>
<p>4.1.8. Evre 3-5D KBH hastalarında, kendi başına veya başka tedaviler birlikteliğinde hiperfosfatemisi tedavisinde, besinler ile fosfat alımının sınırlanmasını öneriyoruz (2D).</p> <p>Diyet önerilerinde fosfat kaynağının (örneğin hayvan, sebze, katkı maddeleri) dikkate alınması yerinde bir davranış olacaktır (derecelendirilmemiştir).</p>	<p>4.1.7. Evre 3-5D KBH hastalarında, kendi başına veya başka tedaviler birlikteliğinde hiperfosfatemisi tedavisinde, besinler ile fosfat alımının sınırlanmasını öneriyoruz (2D).</p>	<p>Fosfat kaynakları hakkındaki yeni verilerin ek bir nitelendirici olarak önceki tavsiyeye dahil edilmesinin önemli olduğu düşünülmüştür.</p>
<p>4.2.1. Diyalize başlamamış Evre 3a-5 KBH hastalarında optimal PTH seviyesi bilinmemektedir. Bununla birlikte, test için PTH düzeyleri aşamalı olarak yükselen veya sürekli olarak üst normal sınırın üzerinde seyreden hastaların hiperfosfatemisi, hipokalsemi, yüksek fosfat alımı ve D vitamini eksikliği gibi değişik faktörler açısından değerlendirilmesini öneriyoruz (2C).</p>	<p>4.2.1. Diyalize başlamamış Evre 3a-5 KBH hastalarında optimal PTH seviyesi bilinmemektedir. Bununla birlikte, test için PTH düzeyleri üst normal sınırın üzerinde seyreden hastaların öncelikle hiperfosfatemisi, hipokalsemi ve D vitamini eksikliği açısından değerlendirilmesini öneriyoruz (2C).</p> <p>Bu anormallikleri aşağıdakilerin herhangi biri veya tamamı ile düzeltmek makul bir yaklaşım olacaktır: hastanın besinler ile fosfat alımını azaltmak ve hastaya fosfat bağlayıcıları, kalsiyum takviyeleri ve/veya doğal D vitamini vermek (derecelendirilmemiştir).</p>	<p>Çalışma Grubu, PTH'deki orta düzeydeki artışların gerileyen böbrek fonksiyonuna karşılık uygun ve uyumsal bir tepki olduğunu düşünerek, bu tebliği "üst normal sınırın üzerinde" ifadesinden ziyade, "sürekli olarak" üst normal PTH sınırının üzerinde seyreden ve "aşamalı olarak yükselen" PTH seviyeleri ifadelerini içerecek şekilde revize etmiştir. Yani, tedavide tek bir yükselmiş değer esas alınmamalıdır.</p>

<p>4.2.2. Diyalize başlamamış Evre 3a-5 yetişkin KBH hastalarında, kalsitriol ve D vitamini analoglarının rutin olarak kullanılmamasını öneriyoruz (2C). Kalsitriol ve D vitamini analoglarının şiddetli ve ilerleyici hiperparatiroidizmi olan Evre 4-5 KBH hastalarında kullanılması makul bir davranış olacaktır (derecelendirilmemiştir).</p> <p>Çocuklarda serum kalsiyum seviyelerini yaşa uygun normal aralıkta korunması amacıyla kalsitriol ve D vitamini analoglarının kullanılması düşünülebilir (derecelendirilmemiştir).</p>	<p>4.2.2. Diyalize başlamamış ve serum PTH seviyesinin aşamalı olarak arttığı ve modifiye edilebilir faktörlerin düzeltilmesine rağmen test için normalin üst sınırının üstünde kaldığı Evre 3a-5 KBH hastalarında kalsitriol veya D vitamini analogları ile tedaviyi öneriyoruz (2C).</p>	<p>D vitamini analoglarıyla yapılan son dönemdeki RKC'ler klinikte ilgili sonuçlarda gelişmeler gösterememişse de, hiperkalsemi riskindeki artışı ortaya koymuştur.</p>
<p>4.2.4. PTH düşürücü tedaviye gerek duyan Evre 5D KBH hastalarında, kalsimimetikler, kalsitriol veya D vitamini analoglarının veya kalsimimetiklerin kalsitriol veya D vitamini analogları ile kombine kullanımını öneriyoruz (2B).</p>	<p>4.2.4. Yüksek veya yükselmekte olan PTH seviyeli Evre 5D KBH hastalarında PTH seviyesini düşürmek için kalsitriolü, veya D vitamini analoglarını, veya kalsimimetikleri, veya kalsimimetiklerle birlikte kalsitriol veya D vitamini analoglarının kombine kullanımını öneriyoruz (2B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yüksek PTH seviyesinin tedavisi için ilk ilaç seçiminde serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinin ve KBH-MKB'nin diğer hususlarının esas alınması mantıklıdır (derecelendirilmemiştir). • Kalsiyum veya kalsiyum bazlı olmayan fosfat bağlayıcı dozajının ayarlanmasında, PTH seviyesini kontrol etmeye yönelik tedavinin fosfat ve kalsiyum seviyelerini bozmayacak olmasına dikkat edilmesi makul bir davranıştır (derecelendirilmemiştir). • Hiperkalsemi hastalarında kalsitriol veya başka bir D vitamini sterolünün kullanımının azaltılmasını veya durdurulmasını öneriyoruz (1B). • Hiperfosfatemi hastalarında kalsitriol veya başka bir D vitamini sterolünün kullanımının azaltılmasını veya durdurulmasını öneriyoruz (2D). • Hipokalsemi hastalarda kalsimetik kullanımının hastalığın şiddetine, eşlik eden ilaçlara ve klinik belirti ve semptomlara bağlı olarak azaltılmasını veya durdurulmasını öneriyoruz (2D). • PTH seviyeleri, test için normalin üst sınırının 2 katının altına düşerse, kalsitriol, D vitamini analogları ve/veya kalsimimetik kullanımının azaltılmasını veya durdurulmasını öneriyoruz (2C). 	<p>Bu tavsiye için güncelleme yapılması aslında 2013 yılındaki KDIGO İhtilafatı Konferansı tarafından önerilmiştir. Bununla birlikte, Çalışma Grubu, EVOLVE çalışmasının müteakip bir dizi ikincil ve post hoc yayınından dolayı, 4.2.4. numaralı tavsiyeyi de yeniden değerlendirmeye karar vermiştir. EVOLVE birincil son noktasına ulaşmadığı halde, Çalışma Grubu üyelerinin çoğunluğu, daha önceden belirlenmiş analizlere dayanarak kalsimimetiklerin Evre 5D hastaları için olası faydalarını çalışma dışında bırakmak konusunda isteksiz davranmışlardır. Bununla birlikte, kalsimimetikler, kalsitriol veya D vitamini analoglarının tümü Evre 5D hastalarında kabul edilebilir ilk aşama tedavi seçenekleri olduğundan, Çalışma Grubu şu an için herhangi bir PTH düşürücü tedaviye öncelik vermeye karar vermiştir.</p>

<p>4.3.3. KBH-MKB biyokimyasal anormallikleriyle birlikte düşük KMY'ye ve/veya fragilite kırıklarına sahip olan Evre 3a-5D KBH hastalarında, tedavi seçeneklerini belirlerken kemik biyopsisiyle birlikte biyokimyasal anormalliklerin büyüklüğünün ve tersine çevrilebilirliğinin ve de KBH'nin ilerlemesinin dikkate alınmasını öneriyoruz (2D).</p>	<p>4.3.3. KBH-MKB biyokimyasal anormallikleriyle birlikte düşük KMY'ye ve/veya fragilite kırıklarına sahip olan Evre 3a-3b KBH hastalarında, tedavi seçeneklerini belirlerken kemik biyopsisiyle birlikte biyokimyasal anormalliklerin büyüklüğünün ve tersine çevrilebilirliğinin ve de KBH'nin ilerlemesinin dikkate alınmasını öneriyoruz (2D).</p>	<p>3.2.2. sayılı Tavsiye şimdi antirezorptif ve diğer osteoporotik tedavilerden önce kemik biyopsisi endikasyonlarına değinmektedir. Bu nedenle, 2009 yılı 4.3.4. sayılı Tavsiye kaldırılmış, 2017 yılı 4.3.3. sayılı Tavsiye'nin kapsamı da Evre 3a-3b KBH'den Evre 3a-5D KBH'ye genişletilmiştir.</p>
	<p>4.3.4. KBH-MKB biyokimyasal anormallikleriyle birlikte düşük KMY'ye ve/veya fragilite kırıklarına sahip olan Evre 4-5D KBH hastalarında, antirezorptif ajanlarla tedavi öncesinde kemik biyopsisi ile ek araştırma yapılmasını öneriyoruz (2C).</p>	
<p>5.5. Osteoporoz için risk faktörü taşıyan Evre 1T-5T'li hastalarda, sonuçlar tedaviyi değiştirecekse, kırık riskini değerlendirmek için KMY testinin uygulanmasını öneriyoruz (2C).</p>	<p>5.5. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık 30 ml/dak/1.73 m²'den fazla olan hastalarda, kortikosteroid almaları veya genel popülasyonda olduğu gibi osteoporoz için risk faktörü taşımaları durumunda, böbrek naklinden sonraki ilk 3 ay içinde KMY ölçümü yapılmasını öneriyoruz (2D).</p>	<p>2009 yılı 5.5. ve 5.7. sayılı Tavsiyeleri birleştirilerek, 2017 yılı 5.5. sayılı Tavsiye oluşturulmuştur.</p>
	<p>5.7. Evre 4T-5T KBH hastalarında KMY testinin rutin olarak yapılmasını öneriyoruz, zira KMY kırık riskini genel popülasyonda olduğu gibi ve böbrek nakli kemik hastalığının tipini öngörmektedir (2B).</p>	
<p>5.6. Böbrek nakli sonrası ilk 12 aydaki tahmini glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık 30 ml/dak/1.73 m²'den yüksek ve düşük KMY'ye sahip hastalarda D vitamini, kalsitriol/alfakalsidol ve/veya antirezorptif ajanlarla tedavinin akılda bulundurulmasını öneriyoruz (2D).</p> <ul style="list-style-type: none"> Tedavi seçeneklerinin, anormal seviyelerdeki kalsiyum, fosfat, PTH, alkalin fosfat ve 25(OH)D değerlerinin de işaret ettiği şekilde, KBH-MKB'nin varlığından etkileneceğini öne sürüyoruz (2C). Tedaviye rehberlik etmek amacıyla kemik biyopsisinin düşünülmesi mantıklı olacaktır (derecelendirilmemiştir). <p>Tedaviye ilk 12 aydan sonra rehberlik edecek yeterli veri bulunmamaktadır.</p>	<p>5.6. Böbrek nakli sonrası ilk 12 aydaki tahmini glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık 30 ml/dak/1.73 m²'den yüksek ve düşük KMY'ye sahip hastalarda D vitamini, kalsitriol/alfakalsidol veya bifosfonatlarla tedavinin akılda bulundurulmasını öneriyoruz (2D).</p> <ul style="list-style-type: none"> Tedavi seçeneklerinin, anormal seviyelerdeki kalsiyum, fosfat, PTH, alkalin fosfat ve 25(OH)D değerlerinin de işaret ettiği şekilde, KBH-MKB'nin varlığından etkileneceğini öne sürüyoruz (2C). Yüksek dinamik kemik hastalığı insidansına bağlı olarak, özellikle bifosfonat kullanımını öncesi, tedaviye rehberlik etmek amacıyla kemik biyopsisi düşünülmesi mantıklı olacaktır (derecelendirilmemiştir). <p>Tedaviye ilk 12 aydan sonra rehberlik edecek yeterli veri bulunmamaktadır.</p>	<p>İkinci madde yeni kemik biyopsisi önerisi ile uyumlu olacak şekilde revize edilmiştir (yani 2017 yılı 3.2.2. sayılı Tavsiye).</p>

25(OH)D, 25-hidroksivitamin D; DXA, çift enerjili X-ışını abzorpsiyometrisi; KBH, kronik böbrek hastalığı; KMY, kemik mineral yoğunluğu; MKB, mineral kemik bozukluğu; PTH, paratiroid hormonu, RCT, randomize kontrollü çalışma.

Yukarıda özetlenen tavsiyelerde yapılan değişiklikler, bazı bitişik kılavuz ifadelerin yeniden numaralandırılmasına yol açmıştır. Tam olarak söylemek gerekirse, 2009 yılı 4.1.6. sayılı Tavsiye 2017 yılı 4.1.7. sayılı Tavsiye, 2009 yılı 4.1.8. sayılı Tavsiye 2017 yılı 4.1.9. sayılı Tavsiye, 2009 yılı 4.3.5. sayılı Tavsiye 2017 yılı 4.3.4. sayılı Tavsiye ve 2009 yılı 5.8. sayılı Tavsiye 2017 yılı 5.7. sayılı Tavsiye olarak değiştirilmiştir.

Orjinal KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'na¹ benzer şekilde, 2017 Güncellemesi'nin³ geliştirilmesinde, klinik çalışmalardan elde edilen sonuçların sistematik incelemelerine dayanan, titiz bir kanıt inceleme ve değerlendirme süreci izlenmiştir. Yapılandırılmış bu yaklaşımda, her bir tavsiye için tüm kanıtların kalitesine ve gücünü puanlayan GRADE sistemi⁴ örnek alınmıştır. Uygun olan durumlarda, Çalışma Grubu, sistematik kanıt incelemesinin bir parçası olmayan ve genel önerilere dayanan, “derecelendirilmemiş” tavsiyelerde bulunmuştur.

KBH-MKB ile ilgili belli alanlarda yüksek kaliteli kanıtların eksikliğine rağmen, nefroloji camiası için en yüksek değere sahip kapsamlı bir kılavuz belge geliştirmeyi Çalışma Grubu kendine görev edinmiştir. KBH-MKB 2017 Kılavuzu Güncellemesi'nin³ her bir bölümündeki araştırma önerileri listesi, gelecekteki araştırmalara rehberlik edecek ve bu da KBH-MKB'deki kanıt tabanının gelişimine yardımcı olacaktır.

BÖLÜM 3.2: KBH-MKB TANISI: KEMİK

Kemik mineral yoğunluğu testi

KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'nun¹ yayınlandığı tarihte, literatürün çift enerjili X-ışını abzorpsiyometrisi (DXA: *dual-energy X-ray absorptiometry*) kullanılarak kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinden KBH'deki kırık riskini tahmin etme yeteneği, mevcut kırığı olan ve olmayan KBH hastalarının KMY'lerini karşılaştıran kesitsel çalışmalarla sınırlıydı ve bu sonuçlar çalışmalarda ve iskelet sistemindeki tutulum yeri arasında

değişkenlik göstermekteydi. DXA KMY'nin KBH hastalarındaki kırıkları genel popülasyonda olduğu gibi öngördüğüne dair kanıt eksikliği ve DXA'nın histolojik kemik hastalığı tipini belirleyememesi nedeniyle, 2009 Kılavuzu'nda¹ Evre 3-5D KBH ve KBH-MKB hastalarında KMY testinin rutin olarak yapılmaması önerilmektedir.

KDIGO KBH-MKB 2017 Kılavuz Güncellemesi'nin³ kanıta dayalı derlemesi, Evre 3a ile Evre 5D yetişkin KBH hastalarında kırıkların DXA KMY ile öngörülebildiğini ortaya koyan dört prospektif kohort çalışması tespit etmiştir. Bu çalışmalar, orijinal 2009 Kılavuzu'nun¹ yayınlanmasından bu yana önemli bir ilerlemeye işaret etmektedir. Çalışmaların farklı evrelerdeki KBH hastalarıyla gerçekleştirilmesine rağmen, kalça KMY'si ile kırıkların öngörülebildiği bulgusu çalışmaların ortak bir sonucu olup, iki çalışmada KBH yokluğunda tespit edilenlerle karşılaştırılabilen ilişkilendirmeler raporlanmıştır.

Bu görüşlere dayanarak, Çalışma Grubu, düşük veya azalan bir KMY'nin düşmeleri azaltacak ek girişimler veya osteoporoz ilaç kullanımını gerektirmesi durumunda DXA KMY tetkikinin makul bir yaklaşım olduğu sonucuna varmıştır.

Renal osteodistrofi

Renal osteodistrofi anormal kemik histolojisi olarak tanımlanır ve KBH-MKB'nin kemik anomalilerinin bir bileşenidir. Kemik biyopsisi renal osteodistrofinin tanı ve sınıflandırılmasında altın standarttır. KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu,¹ DXA KMY'nin renal osteodistrofi tiplerini ayırt edemediğini belirtmektedir. Bunun dışında, Grup, biyokimyasal belirteçlerin tanısal gereçlerinin zayıf duyarlılıkları ve özgüllükleri ile sınırlandırılmış olduğu sonucuna varmıştır. Paratiroid hormonu (PTH) testlerindeki farklılıkların da çalışmalardaki çelişkili sonuçlarda payı vardır. 2017 Güncellemesi'nde,³ Çalışma Grubu, tedaviye rehberlik etmesi için tek seferde elde edilen değerler yerine PTH trendlerinin sürekli kullanımını teşvik etmiştir. PTH trendlerinin tutarsız olduğu durumlarda, sonuçların tedavide değişikliklere yol açma ihtimali varsa, kemik biyopsisi yapılması makul bir yaklaşımdır.

2009 Kılavuzu'nda¹ Evre 4 ile 5D KBH hastalarında ve KBH-MKB

biyokimyasal anormalliklerinin, düşük KMY ve/veya fragilite kırıklarının varlığında antirezorptif tedavi öncesi kemik biyopsisi önerilmektedir. Bununla birlikte, Çalışma Grubu kemik biyopsilerinin performans ve değerlendirilmesine ilişkin klinik deneyimin sınırlı olabileceğinin de farkındadır. Antirezorptif tedavilerin Evre 3a ila 3b ve Evre 4 KBH hastalarında etkili olduğuna dair kanıtların sayısı artmaktadır ve bu ilaçların adinamik kemik hastalığına neden olduğuna dair sağlam bir kanıt da yoktur. Bu nedenle, 2017 Güncellemesi³ bu ilaçların verilmeye başlanmasından önce bir kemik biyopsisi yapılmasını artık önermemektedir.

BÖLÜM 4.1: YÜKSEK SERUM FOSFAT SEVİYESİNİN DÜŞÜRÜLMESİ VE SERUM KALSİYUM SEVİYESİNİN KORUNMASI HEDEFLİ KBH-MKB TEDAVİSİ

Fosfat düşürücü tedavi

Değerlendirme. Daha önce yayınlanan KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'ndaki¹ 4.1.1. sayılı Tavsiye, KBH'nin farklı glomerüler filtrasyon hızı (GFH) kategorilerindeki serum fosfat seviyelerinin esas alındığı tedavi için bir rehber olmuştur. Toplanan kanıtlar, herhangi bir nedene bağlı mortalite riskinin artmasının serum fosfat seviyelerinin artmasıyla ilişkili olduğuna dair önemli ölçüde farklı bir çıkarımda bulunulmasına tutarlı ve doğrudan bir şekilde imkan vermemiştir. GFH'de düşüş ve kardiyovasküler olay oranı için elde edilen sonuçlar ise bir kanaat oluşturmak için daha az kesinliktedir.

Çalışma Grubu, fosfat, kalsiyum ve PTH değerlerini değerlendirirken terapötik girişimlerin bağlamını dikkate almanın makul olduğunu düşünmektedir. Bunun dışında, bu biyokimyasal parametrelerin aralarındaki bağımlılığa dikkat çekmek gerekir. Bu varsayımları esas alan Çalışma Grubu, evvelce yayınlanan 2009 yılı 4.1.1. sayılı Tavsiye'yi iki yeni tavsiye olarak ayırmaya karar vermiştir: 4.1.1. (toplanan gözlemsel kanıtlara dayalı tanısal tavsiye) ve 4.1.2. (çoğunlukla RKÇ'lere dayalı terapötik tavsiye).

Hiperfosfatemi tedavisi. KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'nun¹ yayınlanmasının ardından, elde edilen yeni yüksek kaliteli kanıtlar artık daha yüksek fosfat konsantrasyonları ile Evre 3a ile 5 KBH hastalarında nakil sonrası mortaliteyi ilişkilendirmektedir. Bununla birlikte, elimizde hala serum fosfat seviyesini düşürmeye yönelik terapötik yaklaşımların hasta merkezli sonuçları iyileştireceğini gösteren bir çalışma verisi bulunmamaktadır.

2009 Kılavuzu,¹ Evre 3a ile 3b ve Evre 4 KBH hastaları için serum fosfat seviyesinin normal aralıkta korunmasını önermektedir. 2017 Güncellemesi³ için kanıtlar yeniden değerlendirilirken, Çalışma Grubu şu sonuçlara varmıştır: (i) serum fosfat ile klinik sonuç arasındaki ilişki monotonik değildir; (ii) Evre 3a ile 4 KBH hastalarında serum fosfat seviyesini düşürmede fosfat bağlayıcıların etkinliğini gösteren kanıtlar bulunmamaktadır; (iii) fosfat bağlayıcıların bu popülasyondaki güvenliği kanıtlanmamıştır; ve (iv) besinler ile alınan fosfat kısıtlamasının klinik sonuçları iyileştirdiğini gösteren bir veri bulunmamaktadır.

Bunun sonucunda, Çalışma Grubu, fosfat seviyesinin normal aralıkta korunması için evvelce yaptığı öneriden vazgeçerek, tedavinin hiperfosfatemili hastalara odaklı olmasını önermiştir. Çalışma Grubu, Evre 3a ile 5D KBH hastalarında hiperfosfateminin önlenmesinin tedavi edilmesinden daha değerli olabileceğini kabul etmekle birlikte, mevcut verilerin bu tür bir yaklaşımın güvenliğini veya etkinliğini desteklemek için yetersiz olduğunu kabul etmektedir.

Fosfat düşürücü tedaviler. KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu,¹ mevcut fosfat bağlayıcıların hepsinin hiperfosfatemi tedavisinde etkili olduğunu ve kalsiyum içeren bağlayıcılara kıyasla kalsiyum içermeyen bağlayıcıların vasküler kalsifikasyonun ilerlemesinin durdurulmasında yardımcı olabileceğine dair kanıtlar olduğunu belirtmektedir. Diyalize girmeyen KBH hastalarında kalsiyum dengesi ile ilgili endişeler ve fosfat seviyesinin düşürülmesi konusundaki belirsizlikler ve bunlara ek kati son noktalı RKÇ'ler ve sistematik bir derleme, 2017 Güncellemesi Çalışma Grubu'nu bu tavsiyeyi yeniden değerlendirmeye yöneltmiştir. Çalışma Grubu, mevcut kanıtlara dayanarak, normofosfateminin fosfat düşürücü tedavilere başlamak için bir endikasyon olmayabileceği sonucuna varmıştır. Bunun dışında, fosfat bağlayıcıların tamamının birbirinin

yerine kullanılmayacağını unutmamak gerekir.

Özellikle diyalize girmeyen KBH hastalarında, 2017 Güncellemesi Çalışma Grubu, fosfat düşürücü tedavilerin hiperfosfatemiye önlemek için değil, sadece “ilerleyici veya kalıcı hiperfosfatemi” durumunda endike olabileceğini açıklamıştır. Risk-yarar oranları düşünülürken, kalsiyum içermeyen bağlayıcılar bile zarar verme potansiyeline sahip olabilir (örneğin, gastrointestinal yan etki ve temel besin maddelerinin bağlanması gibi yan etkiler nedeniyle). Çalışma Grubu ayrıca “fosfat bağlayıcı ajanlar” yerine “fosfat düşürücü tedavi” terimini benimsemiştir, zira olası tüm yaklaşımların (yani, bağlayıcılar, diyet ve diyaliz) etkili olma ihtimali vardır.

Yeni kanıtlar, 2009 yılında yayınlanan kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcıların kullanımına ilişkin tavsiyenin gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmüştür. Bu son RKÇ’ler ile, kalsiyum içeren ve kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcıların karşılaştırılmasında kati son nokta verileri eklenmiştir. Genel olarak, Çalışma Grubu, diğer olası belirteçlerin (hiperkalsemi, arteriyel kalsifikasyon, adinamik kemik hastalığı veya düşük PTH seviyesi gibi) birlikteliğine bakmaksızın, diyet, ilaçlar veya diyalizat yoluyla aşırı kalsiyum maruziyetinin KBH’de tüm GFH kategorileri için zararlı olabileceği sonucuna varmıştır. Bu nedenle, Çalışma Grubu 2009 yılı tavsiyesinde yer alan bu niteleyicileri silerken, yüksek riskli senaryolarda ise hala geçerli olabileceklerini kabul etmiştir.

Çalışma Grubunun bazı üyeleri mevcut kanıtların kalsiyum içermeyen ajanların kalsiyum bazlı ajanlardan üstün olduğunu kesin olarak göstermediğini düşünmektedir. Ek olarak, çalışmaların hiçbiri kalsiyum maruziyeti hakkında yeterli doz eşiği bilgisi veya kombine tedavilerde orta dozda kalsiyum içeren bağlayıcıların güvenliği hakkında bilgi vermemektedir. Son olarak, KDIGO kılavuzları küresel bir kitleye hitap ettiği için ve kalsiyum içermeyen ajanlar her bölgede mevcut veya uygun fiyatlı olmadığından, kalsiyum bazlı bağlayıcıların kullanımına karşı tavsiyede bulunulması, kalsiyum bazlı ajanların kullanılması dışındaki tedavilerin tercih edilmeyeceği anlamına gelecektir. Sayısal hedeflere ve sınırlara sahip olunması yönündeki klinik arzuların anlaşılabilir olmasına rağmen, Çalışma Grubu, kalsiyum bazlı bağlayıcıların maksimum dozu hakkında

net bir tavsiyede bulunamamış ve kalsiyum dozu için güvenli bir üst sınırın potansiyel varlığını kabul ederken, bunu doktorların bireysel muhakemesine bırakmayı tercih etmiştir.

Çocuklarda diyet, ilaçlar veya diyalizat yoluyla aşırı kalsiyum maruziyetinin olumsuz etkileri konusunda bir veri literatürde bulunmamaktadır. Çalışma Grubu, kalsiyum kısıtlamasına karşı eşsiz bir şekilde savunmasız kalabilecek çocuklarda bu tavsiyeyi değiştirmek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır.

Besinler ile alınan fosfat. KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'nda¹ yer alan, yükselmiş fosfat seviyesini düşürmeye yönelik besinler ile alınan fosfat kısıtlamasına ilişkin tavsiyeyle ilgili genel bir ihtilaf bulunmamaktadır. Bununla birlikte, Çalışma Grubu, özellikle farklı fosfat ve fosfoprotein kaynakları hakkındaki yeni kanıtlar ışığında, orijinal ifadedeki sözcüklerin belirsiz olduğunu kabul etmiştir. 2017 Güncellemesi³ ile, çalışma süresi ve kohort büyüklüğü ile ilgili önceden tanımlanmış kriterler, kanıtların tam olarak yeniden değerlendirilmesinde bazı çalışma raporlarının dahlini engellemiştir. Bununla birlikte, Çalışma Grubu bu raporların bazılarının daha fazla tartışma gerektiren güvenlik konularını gündeme getirdiğini düşünmektedir.

Diyette üç ana fosfat kaynağı vardır: (i) çiğ veya işlenmemiş gıdalarda bulunan doğal fosfatlar, (ii) işleme sırasında gıdalara eklenen fosfatlar ve (iii) diyet takviyeleri ve ilaçlardaki fosfatlar. Gıda alımından kaynaklanan fosfor miktarı, fosfor içeren bileşenler kullanan mevcut işleme uygulamalarıyla birlikte artış göstermiştir. Bununla birlikte, fosfatın besinler ile alınmasında agresif bir kısıtlama uygulamak zordur, çünkü bu durum diğer besin maddelerinin, özellikle proteinin yeterli alımını tehlikeye sokma potansiyeline sahiptir. Diyet fosfatının modifikasyonu ve serum fosfatının kontrolü için göz önünde bulundurulması gereken bir başka husus, organik ve organik olmayan fosfat kaynakları olarak ayrılmış farklı gıdalardaki fosforun “biyoyararlanımı”dır. Hayvansal ve bitkisel bazlı gıdalar fosfatın organik formunu içerirken, gıda katkı maddeleri inorganik fosfat içerir. Hayvansal bazlı fosfatın yaklaşık %40 ila %60'ı emilirken, çoğunlukla fitatlarla ilişkili olan bitki bazlı fosfat daha az emilebilir (genellikle %20-%50). Çalışma Grubu, emilebilir fosfat ile ilintili oldukları için en iyi gıda

seçenekleri hakkında eğitim almayı tavsiye etmektedir. Buna ek olarak, hastalar katkı maddelerinden kaçınmak için işlenmiş gıdalar yerine taze ve ev yapımı gıdalara yönlendirilmelidir.

Çalışma Grubu tarafından gözden geçirilen çalışmalar, çeşitli beslenme eğitim türlerinin serum fosfat seviyesini kontrol etmede farklı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Besinler ile alınan fosfat yönetiminin tüm yönleri göz önüne alındığında, Çalışma Grubu fosfat kısıtlaması ile ilgili temel tavsiyeyi değiştirmemeye karar vermiş ve bunun yerine fosfat kaynaklarının daha iyi belgelenmesi ve hasta eğitiminde en iyi seçimlere odaklanması gerektiğini öne süren bir niteleyici bildirim eklemiştir.

Serum kalsiyum seviyesinin korunması

Fosfatta olduğu gibi, KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'nun¹ yayınlanmasından bu yana daha yüksek kalsiyum konsantrasyonlarını KBH'li yetişkinlerde artan mortaliteye bağlayan yeni epidemiyolojik kanıtlar edinilmiştir. Buna ek olarak, yeni çalışmalar daha yüksek serum kalsiyum konsantrasyonlarını ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirmiştir.

Hafif ve asemptomatik hipokalsemi, özellikle kalsimimetik tedavinin varlığında zararsız olabileceğinden, Çalışma Grubu tüm hastalar için hipokalseminin giderilmesini önermek yerine hipokalseminin tedavisi için bireyselleştirilmiş bir yaklaşıma vurguda bulunmuştur. Bununla birlikte, belirgin veya semptomatik hipokalsemi yine de dikkate alınmalıdır.

2009 Kılavuzu,¹ 1.25 mmol/l (2.5 mEq/l)'lik bir diyalizat kalsiyum konsantrasyonunun nötr kalsiyum dengesini sağlayacağını öngörmektedir. Yeni kanıtlar ışığında da, 2017 Çalışma Grubu bu tavsiyenin 2009'da yazıldığı şekliyle geçerli olduğuna inanmaktadır. Bununla birlikte, artık daha iyi kalitede ek çalışmalar var olduğundan, kanıt derecesi 2D'den 2C'ye değiştirilmiştir.

BÖLÜM 4.2: KBH-MKB'DE ANORMAL PTH SEVİYELERİNİN TEDAVİSİ

Optimal PTH seviyeleri

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT), D vitamini eksikliği, artan fibroblast büyüme faktörü 23 seviyesi, hipokalsemi ve hiperfosfatemiyi gibi çeşitli faktörlerin neden olduğu, kemik mineralizasyonu ve döngüsünde önemli anomalilere yol açabilen karmaşık bir patogenezi ile karakterizedir.

KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu,¹ kullanılan testte PTH düzeyini normalin üst sınırının üzerinde olan tüm hastalar için değiştirilebilir risk faktörlerinin dikkate alınmasını önermektedir. Ne yazık ki, literatürde Evre 3a ile 5 KBH hastaları için optimal PTH seviyesini tanımlayan RKÇ'ler hala bulunmamaktadır. 2017 Güncelleme Çalışma Grubu, PTH'deki orta düzeydeki artışların fosfatürik etkiler ve PTH'ye karşı artan kemik direnci nedeniyle azalan böbrek fonksiyonuna uygun bir adaptif tepki olabileceğini düşünmüştür. Bu nedenle, Güncelleme Çalışma Grubu 2009 Kılavuz'undaki tavsiyeyi, tedavinin tek bir yüksek PTH değerine dayanmaması gerektiği gerçeğini yansıtacak şekilde revize etmiştir.

Bunun dışında, Çalışma Grubu yeni bir değiştirilebilir risk faktörünü tanımlamıştır: yüksek fosfat alımı. Giderek artan şekilde, çalışmalar, aşırı fosfat alımının her zaman hiperfosfatemiyeye (özellikle KBH'nin erken dönemlerinde) neden olmadığını ve yüksek fosfat alımının SHPT'ye neden olabileceğini göstermektedir. Besinler ile fosfat alımı değiştirilebilir olduğu halde, Çalışma Grubu besinler ile fosfat alımı ve dengesinin değerlendirilmesi için daha iyi yöntemlerin gerekli olduğunu kabul etmiştir.

Kalsitriol ve D vitamini analogları

Diyalize girmeyen hastalar: Mineral metabolizmasındaki dengesizlikler KBH-MKB ile, daha yüksek PTH seviyeleri de KBH hastalarında artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan SHPT'nin önlenmesi ve tedavisi önem arz etmektedir. Kalsitriol ve diğer D vitamini analogları onlarca yıldır KBH'li bireylerde SHPT'nin tedavisi için birincil terapötik seçenek olmuştur. KDIGO

KBH-MKB 2009 Kılavuzu,¹ kalsitriol veya D vitamini analogu (parikalsitol, dokserkalsiferol ve al fakalsidol gibi) uygulamalarının PTH seviyelerinin baskılanmasıyla sonuçlandığını gösteren pek çok çalışmanın bir özeti sunmaktadır. Bununla birlikte, hasta merkezli sonuçlarda iyileşmeler rapor eden çalışmaların eksikliği dikkat çekicidir.

2009 Kılavuzu'ndan¹ bu yana ek kalsitriol veya D vitamini analog tedavisini konu alan birçok RKÇ yayımlanmıştır. Bunlardan ikisi (PRIMO ve OPERA çalışmaları), ikincil kardiyak son noktalarda faydalı etkilerin yokluğunda, parikalsitol ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla hiperkalsemi riskinin önemli ölçüde arttığını aktarmaktadır. Bu sonuçlar, PTH seviyesinde orta düzeyde yükselmelerin uygun bir adaptif yanıtı temsil edebileceği görüşüyle birleştiğinde, 2017 Güncelleme Çalışma Grubu'nu, bu orta düzey yükselmelerin tedavisindeki risk-yarar oranının artık avantajlı olmadığı sonucuna varmasına neden olmuştur. Bu nedenle, Güncelleme Çalışma Grubu kalsitriol veya D vitamini analoglarının sadece ciddi ve ilerleyen SHPT durumlarında kullanılması gerektiği tavsiyesinde bulunmuştur.

Bundan dolayı, güncel Kılavuz³ artık Evre 3a ila 5 KBH'de kalsitriol veya analoglarının rutin kullanımını önermemektedir. Ancak, bu değişiklik Çalışma Grubu üyeleri arasında tam bir konsensüs sağlamamıştır. PRIMO ve OPERA çalışmalarına katılanların PTH seviyelerinde sadece orta düzeyde artış olduğu göz önünde bulundurulursa, ilerleyici ve şiddetli SHPT'si olanlarda kalsitriol ve D vitamini analogları ile tedavi düşünülebilir.

Kalsitriol veya D vitamini analoglarının, kardiyak olaylar veya mortalite gibi, hasta düzeyinde sonuçlar üzerindeki yararlı etkilerini gösteren bir RKÇ literatürde bulunamamıştır ve Evre 3a ila 5 KBH'deki optimal PTH seviyesi bilinmemektedir. Ayrıca, bu ajanlarla yapılan tedavinin serum fosfat ve fibroblast büyüme faktörü 23 seviyelerindeki artışlar üzerinde ek zararlı etkileri olabilir. Bu nedenle, Çalışma Grubu, şiddetli ve ilerleyen SHPT için başlanmış olması durumunda, kalsitriol veya D vitamini analoglarının başlangıç PTH konsantrasyonundan bağımsız olarak düşük dozlarda verilmesi ve daha sonra

PTH cevabına göre titre edilmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Hiperkalsemiden kaçınılmalıdır.

Diyaliz hastaları: Yeni veriler 2017 Güncelleme Çalışma Grubunu Evre 5D KBH hastalarında PTH düşürücü tedavilerin uygulanmasını yeniden değerlendirmeye teşvik etmiştir. Birkaç yeni çalışmada plaseboya karşı sinakalset ile tedavi, bir başka yeni çalışmada da D vitamini analoguna karşı kalsitriol değerlendirilmiştir. Hasta düzeyindeki sonuçlarda belirgin bir fayda gösteren, kalsitriol veya D vitamini analoglarıyla ilgili yeni bir çalışma literatürde hala bulunmamaktadır.

Güncelleme Çalışma Grubu EVOLVE çalışmasını uzunca tartışmıştır ve üyeler EVOLVE verilerinin PTH düşürücü tedavi ihtiyacı olan tüm SHPT ve Evre 5D KBH hastaları için sinakalseti ilk seçenek olarak önermek için yeterli olup olmadığı konusunda bölünmüştür.

Görüşlerden biri, EVOLVE çalışmasının birincil son noktasının negatif olduğudur. Alternatif görüş, ikincil analizlerin hasta seviyesindeki son noktalar üzerinde etkiler saptarken, kalsitriol veya diğer D vitamini analogları ile yapılan çalışmalarda mortalite veya hasta merkezli son noktalar hakkında ise olumlu veri bulunmamasıdır.

Çalışma Grubu üyeleri arasında bir konsensüs olmadığı göz önüne alındığında ve sinakalsetin daha yüksek edinme maliyeti olduğu düşünüldüğünde, Evre 5D KBH hastaları için 2009 tavsiyesi, kabul edilebilir tüm tedavi seçeneklerini alfabetik sırayla listeleyecek şekilde değiştirilmiştir. Bireysel seçim, hastanın kalsiyum ve fosfat seviyeleri ve eşlik eden tedavilerle ilgili görüşlerle yönlendirilmeye devam edilmelidir. Buna ek olarak, diyalizat kalsiyum konsantrasyonlarının seçimi serum PTH seviyelerini etkileyecektir. Son olarak, özellikle PTH düşürücü tedaviler başarısız olduğunda, KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'nun¹ 4.2.5. sayılı Tavsiyesi'nde savunulan şekilde, paratiroidektominin hala geçerli bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmelidir.

BÖLÜM 4.3: KEMİĞİN BİSFOSFONATLAR, DİĞER OSTEOPOROZ İLAÇLARI VE BÜYÜME HORMONU İLE TEDAVİSİ

Mevcut 3.2.2. sayılı Tavsiye, antirezorptif ve diğer osteoporotik tedaviler öncesi kemik biyopsisi endikasyonlarına değinmektedir. Bu nedenle, KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'ndan¹ 4.3.4. sayılı orijinal Tavsiye kaldırılmış, Tavsiye 4.3.3. sayılı Tavsiye'nin kapsamı ise Evre 3a-3b'den Evre 3a-5D'ye genişletilmiştir. Bununla birlikte, bu tür tedavi seçenekleri hesaba katıldığında, bunların spesifik yan etkileri de dikkate alınmalıdır. Örneğin, antirezorptifler düşük kemik döngüsünü şiddetlendirir ve denosumab belirgin hipokalsemiyi tetikleyebilir. Altta yatan kemik fenotipinin tanısının doğruluğuna karşı antirezorptifleri uygulama riski tartışmalıdır.

BÖLÜM 5: BÖBREK NAKLİ KEMİK HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİ

Değerlendirme

KDIGO KBH-MKB 2009 Kılavuzu'nda,¹ kortikosteroid almaları veya osteoporoz için risk faktörü taşımaları durumunda, 30 ml/dak/1.73 m²'den yüksek t-GFH'li hastalarda nakilden sonraki ilk 3 ayda KMY testi önerilmektedir. Bununla birlikte, Evre 4T ile 5T KBH hastalarında DXA KMY önerilmemektedir.

2017 yılı 3.2.1. sayılı Tavsiye'de³ ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, DXA KMY'nin Evre 3a ile 5D olan KBH hastalarında, dört prospektif kohort çalışmasında da gösterildiği üzere, KBH evresinin spektrumu boyunca kırıkları öngördüğüne dair kanıtların sayısı artmaktadır. Bu bulguların nakil alıcılarına kadar uzandığını gösteren veriler sınırlıdır. Bu nedenle, mevcut Kılavuz,³ eğer sonuçlar tedavi kararlarını etkileyecekse, Evre 3a ile 5D KBH hastalarında olduğu gibi, nakil alıcılarına da KMY testini önermektedir.

Tedavi

Güncel 3.2.2. sayılı Tavsiye, antirezorptif ve diğer osteoporotik tedaviler öncesi kemik biyopsisi endikasyonlarına değinmektedir. Bu nedenle, nakil alıcılarındaki kemik biyopsileri ile ilgili 2009 yılı 5.6 sayılı Tavsiyesi değıştırilmiştir.

KDIGO KBH-MKB TAVSİYELERİNİN ÖZETİ

TAVSİYELERİN GÜNCELLENMİŞ HALİ KUTULARIN İÇİNDE VERİLMİŞTİR

BÖLÜM 3.1: KBH-MKB TANISI: BİYOMEKANİK ANORMALİTELER

3.1.1: KBH Evre 3a'dan itibaren serum kalsiyum, fosfat, PTH ve alkalen fosfataz aktivitesinin izlenmesini öneriyoruz (1C).

Aynı izlem çocuklarda KBH Evre G2 ile başlamalıdır (2D).

3.1.2: Evre 3a-5D KBH hastalarında, serum kalsiyum, fosfat ve PTH izleme sıklığına anomalilerin varlığı ve büyüklüğü ile KBH'nin ilerleme hızına göre karar vermek mantıklı olacaktır (derecelendirilmemiştir).

Makul izleme aralıkları aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Evre 3a-3b KBH'de: serum kalsiyum ve fosfat için her 6-12 ayda bir, PTH için başlangıç seviyesine ve KBH'nin ilerlemesine göre.
- Evre 4 KBH'de: serum kalsiyum ve fosfat için her 3-6 ayda bir, PTH için her 6-12 ayda bir.
- 5D dahil olmak üzere Evre 5 KBH'de: serum kalsiyum ve fosfat için her 1-3 ayda bir, PTH için her 3-6 ayda bir.
- Evre 4-5D KBH'de: alkalen fosfataz aktivitesi için her 12 ayda bir, veya daha yüksek PTH varlığında daha sık (Bkz. Bölüm 3.2).

KBH-MKB tedavisi gören veya biyokimyasal anormalliklerin belirlendiği KBH hastalarında, trendleri, tedavi etkinliğini ve yan etkileri izlemek için ölçüm sıklığını arttırmak mantıklı bir davranıştır (derecelendirilmemiştir).

3.1.3: Evre 3a-5D KBH hastalarında 25(OH)D (kalsidiol) seviyesinin ölçülmesini ve tekrarlanan testlerin başlangıç değerleri ve terapötik girişimler ile belirlenmesini öneriyoruz (2C).

D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin, genel popülasyon için önerilen tedavi stratejileri kullanılarak giderilmesini tavsiye ediyoruz (2C).

3.1.4: Evre 3a-5D KBH hastalarında, terapötik kararların, mevcut tüm KBH-MKB değerlendirmeleri dikkate alınarak, tek bir laboratuvar değerinden ziyade trendlere dayandırılmasını öneriyoruz (1C).

3.1.5: Evre 3a-5D KBH hastalarında, birlikte değerlendirilen münferit serum kalsiyum ve fosfat değerlerinin, kalsiyum-fosfat çarpanının ($Ca \times P$) matematiksel yapısından ziyade klinik uygulamaya rehberlik etmek amacıyla kullanılmasını öneriyoruz (2D).

3.1.6: Evre 3a-5D KBH hastaları için laboratuvar testleri raporlarında, klinik laboratuvarların klinisyenlere kullanılan gerçek test yöntemi hakkında bilgi vermelerini ve biyokimya verilerinin doğru yorumlanmasını kolaylaştırmaya yönelik yöntemlerde, örnek kaynağında (plazma veya serum) ve kullanım özelliklerinde görülen herhangi bir değişikliği bildirmelerini öneriyoruz (1B).

BÖLÜM 3.2: KBH-MKB TANISI: KEMİK

3.2.1: KBH-MKB ve/veya osteoporoz için risk faktörü bulguları olan Evre 3a-5D KBH hastalarında, sonuçlar tedavi kararlarını etkileyecekse, kırık riskini değerlendirmek için KMY testini öneriyoruz (2B).

3.2.2: Evre 3a-5D KBH hastalarında, renal osteodistrofinin tipi bilgisinin tedavi kararlarına etki etmesi durumunda kemik biyopsisi yapılması mantıklıdır (derecelendirilmemiştir).

3.2.3: Evre 3a-5D KBH hastalarında, serum PTH veya kemiğe özgü alkalin fosfataz ölçümlerinin kemik hastalığını değerlendirmek için kullanılabileceğini öneriyoruz, zira belirgin derecede yüksek veya düşük değerler altta yatan kemik döngüsüne işaret ediyor olabilir (2B).

3.2.4: Evre 3a-5D KBH hastalarında, kollajen sentezinin (prokolajen tip I C-terminal propeptidi gibi) ve parçalanmasının (tip I kolajen çapraz bağlı telopeptid, çapraz laps, piridinolin veya deoksi-piridinolin gibi) kemik kaynaklı döngü belirteçlerini rutin olarak ölçmemenizi öneriyoruz (2C).

3.2.5: Evre 2-5D KBH'li bebeklerin uzunluklarının en az üç ayda bir ölçülmesini tavsiye ederken, KBH G-5D KBH'li çocukların en az yılda bir kez doğrusal büyüme açısından değerlendirilmesi gerektiğini hatırlatırız (1B).

BÖLÜM 3.3: KBH-MKB TANISI: VASKÜLER KALSİFİKASYON

3.3.1: Evre 3a-5D KBH hastalarında, bilgisayarlı tomografi tabanlı görüntülemeye makul alternatif olarak, vasküler kalsifikasyon varlığını veya yokluğunu tespit etmek için lateral abdominal radyografinin ve valvüler kalsifikasyonun varlığını veya yokluğunu tespit etmek için de ekokardiyogramın kullanılmasını öneriyoruz (2C).

3.3.2: Vasküler veya valvüler kalsifikasyon olduğu bilinen Evre 3a-5D KBH hastalarının en yüksek kardiyovasküler risk altında olduklarının düşünülmesini öneriyoruz (2A).

Bu bilgileri KBH-MKB'nin tedavisinde bir rehber olarak kullanmak mantıklı bir yaklaşım olacaktır (derecelendirilmemiştir).

BÖLÜM 4.1: YÜKSEK SERUM FOSFAT SEVİYESİNİ DÜŞÜRMEYE VE SERUM KALSİYUM SEVİYESİNİ KORUMAYA YÖNELİK KBH-MKB TEDAVİSİ

4.1.1: Evre 3a-5D KBH hastalarında KBH-MKB tedavisi, fosfat, kalsiyum ve PTH seviyelerinin seri ve birlikte değerlendirmelerine dayandırılmalıdır (derecelendirilmemiştir).

4.1.2: Evre 3a-5D KBH hastalarında, yüksek fosfat seviyelerinin normal aralığa düşürülmesini öneriyoruz (2C).

4.1.3: Evre 3a-5D olan yetişkin KBH hastalarında hiperkalsemiden kaçınılmasını öneriyoruz (2C). Evre 3a-5D KBH olan çocuklarda, serum kalsiyum değerinin yaşa uygun normal aralıkta korunmasını öneriyoruz (2C).

4.1.4: Evre 5D KBH hastalarında, 1.25 ile 1.50 mmol/l (2.5 ile 3.0 mEq/l) arasında bir diyalizat kalsiyum konsantrasyonunun kullanılmasını öneriyoruz (2C).

4.1.5: Evre 3a-5D KBH hastalarında, fosfat düşürücü tedaviyle ilgili kararlar, serum fosfat seviyesindeki yükselmenin aşamalı mı kalıcı mı olduğu değerlendirilerek verilmelidir (derecelendirilmemiştir).

4.1.6: Fosfat düşürücü tedavi gören yetişkin Evre 3a-5D KBH hastalarında, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcıların dozunun kısıtlanmasını öneriyoruz (2B). Evre 3a-5D KBH olan çocuklarda, fosfat düşürücü tedavi seçiminde serum kalsiyum seviyelerinin esas alınması makul bir davranıştır (derecelendirilmemiştir).

4.1.7: Evre 3a-5D KBH hastalarında, alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların uzun süreli kullanımından kaçınılmasını ve Evre 5D KBH hastalarında alüminyum zehirlenmesini önlemek için diyalizat alüminyum kontaminasyonundan kaçınılmasını öneriyoruz (1C).

4.1.8: Evre 3-5D KBH hastalarında, kendi başına veya başka tedaviler birlikteliğinde hiperfosfatemi tedavisinde, besinler ile fosfat alımının sınırlanmasını öneriyoruz (2D). Diyet önerilerinde fosfat kaynağının (örneğin hayvan, sebze, katkı maddeleri) dikkate alınması yerinde bir davranış olacaktır (derecelendirilmemiştir).

4.1.9: Evre 5D KBH hastalarında kalıcı hiperfosfateminin tedavisinde fosfatın diyaliz ile giderilmesinin arttırılmasını öneriyoruz (2C).

BÖLÜM 4.2: KBH-MKB'DE ANORMAL PTH SEVİYELERİNİN TEDAVİSİ

4.2.1: Diyalize başlamamış Evre 3a-5 KBH hastalarında optimal PTH seviyesi bilinmemektedir. Bununla birlikte, test için PTH düzeyleri aşamalı olarak yükselen veya sürekli olarak üst normal sınırın üzerinde seyreden hastaların hiperfosfatemi, hipokalsemi, yüksek fosfat alımı ve D vitamini eksikliği gibi değişken faktörler açısından değerlendirilmesini öneriyoruz (2C).

4.2.2: Diyalize başlamamış Evre 3a-5 yetişkin KBH hastalarında, kalsitriol ve D vitamini analoglarının rutin olarak kullanılmamasını öneriyoruz (2C). Kalsitriol ve D vitamini analoglarının şiddetli ve progresif hiperparatiroidizmi olan Evre 4-5 KBH hastalarında kullanmak makul bir davranış olacaktır (derecelendirilmemiştir).

Çocuklarda serum kalsiyum seviyelerini yaşa uygun normal aralıkta korunması amacıyla kalsitriol ve D vitamini analoglarının kullanılması düşünülebilir (derecelendirilmemiştir).

4.2.3: Evre 5D KBH hastalarında, test için, PTH seviyelerinin üst normal sınırın yaklaşık 2 ila 9 katı arasında tutulmasını öneriyoruz (2C).

Paratiroid hormonu seviyesinde bu aralıkta her iki yönde gözlenen belirgin değişikliklerin, değerlerin bu aralığın dışındaki seviyelere erişimini önlemek için bir tedavi başlatma veya tedavide bir değişikliğe gidilmesi gerekliliğine işaret ettiğini öneriyoruz (2C).

4.2.4: PTH düşürücü tedaviye gerek duyan Evre 5D KBH hastalarında, kalsimimetikler, kalsitriol veya D vitamini analoglarını veya kalsimimetiklerin kalsitriol veya D vitamini analogları ile kombine kullanımını öneriyoruz (2B).

4.2.5: Tıbbi veya farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen ciddi hiperparatiroidli Evre 3a-5D KBH hastalarında paratiroidektomi öneriyoruz (2B).

BÖLÜM 4.3: KEMİĞİN BİSFOSFONATLAR, DİĞER OSTEOPOROZ İLAÇLARI VE BÜYÜME HORMONU İLE TEDAVİSİ

4.3.1: Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre osteoporozlu ve/veya yüksek kırık riski olan Evre 1-2 KBH hastalarında, genel popülasyonda olduğu gibi tedavi öneriyoruz (1A).

4.3.2: Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre PTH değerleri normal aralıkta seyreden, osteoporozlu ve/veya yüksek kırık riski taşıyan Evre 3a-3b KBH hastalarının da, genel popülasyonda olduğu gibi tedavi edilmesini öneriyoruz (2B).

4.3.3: KBH-MKB biyokimyasal anormallikleriyle birlikte düşük KMY'ye ve/veya frajilite kırıklarına sahip olan Evre 3a-3b KBH hastalarında, tedavi seçeneklerini belirlerken kemik biyopsisiyle birlikte biyokimyasal anormalliklerin büyüklüğünün ve tersine çevrilebilirliğinin ve de KBH'nin ilerlemesinin dikkate alınmasını öneriyoruz (2D).

4.3.4: Evre 2-5D KBH hastası ve bununla ilgili boy sorunu olan çocuk ve ergenlerin, önce yetersiz beslenme durumunun ve KBH-MKB'nin biyokimyasal anormalliklerinin ele alınmasını, akabinde ek büyüme istenmesi durumunda da rekombinant insan büyüme hormonu ile tedavi edilmesini öneriyoruz (1A).

BÖLÜM 5: BÖBREK NAKLİ KEMİK HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİ

5.1: Böbrek naklinden hemen sonraki dönemde hastalarda, serum kalsiyum ve fosfatın stabil olana kadar en az haftada bir kez ölçülmesini öneriyoruz (1B).

5.2: Böbrek naklinden hemen sonraki dönemde hastalarda, serum kalsiyum, fosfat ve PTH izleme sıklığına anomalilerin varlığı ve büyüklüğü ile KBH'nin ilerlemesine göre karar vermek mantıklı olacaktır (derecelendirilmemiştir).

Makul izleme aralıkları aşağıdaki şekilde olmalıdır:

- Evre 1T-3bT KBH'de: serum kalsiyum ve fosfat için her 6-12 ayda bir, PTH için başlangıç seviyesine ve KBH'nin ilerlemesine göre bir kez ve akabinde aralıklarla.
- Evre 4T KBH'de: serum kalsiyum ve fosfat için her 3-6 ayda bir, PTH için her 6-12 ayda bir.
- Evre 5T KBH'de: serum kalsiyum ve fosfat için her 1-3 ayda bir, PTH için her 3-6 ayda bir.
- Evre 3aT-5T KBH'de: alkalen fosfatazların ölçümü için senede bir, ya da yükselmiş PTH seviyelerinde daha sık (Bkz. Bölüm 3.2).

KBH-MKB tedavisi gören veya biyokimyasal anormalliklerin belirlendiği KBH hastalarında, etkinliği ve yan etkileri izlemek için ölçüm sıklığını arttırmak mantıklı bir davranıştır (derecelendirilmemiştir).

Bu anormalliklerin Evre 3a-5 KBH hastalarında olduğu gibi yönetilmesi mantıklı bir yaklaşımdır (Bkz. Bölüm 4.1 ve 4.2) (derecelendirilmemiştir).

5.3: Evre 1T-5T KBH hastalarında 25(OH)D (kalsidiol) seviyesinin ölçülmesini ve başlangıç değerleri ve girişimlere göre testlerin tekrarlanmasını öneriyoruz (2C).

5.4: Evre 1T-5T KBH hastalarında, D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin genel popülasyon için önerilen tedavi stratejileri kullanılarak giderilmesini öneriyoruz (2C).

5.5: Osteoporoz için risk faktörü taşıyan Evre 1T-5T KBH hastalarında, sonuçlar tedaviyi değiştirecekse, kırık riskini değerlendirmek için KMY testinin uygulanmasını öneriyoruz (2C).

5.6: Böbrek nakli sonrası ilk 12 aydaki tahmini glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık 30 ml/dak/1.73 m²'den yüksek ve düşük KMY'ye sahip hastalarda D vitamini, kalsitriol/alfakalsidol ve/veya antirezorptif ajanlarla tedavinin akılda bulundurulmasını öneriyoruz (2D).

* Tedavi seçeneklerinin, anormal seviyelerdeki kalsiyum, fosfat, PTH, alkalin fosfataz ve 25(OH)D değerlerinin de işaret ettiği şekilde, KBH-MKB'nın varlığından etkileneceğini öne sürüyoruz (2C).

* Tedaviye rehberlik etmek amacıyla kemik biyopsisinin düşünülmesi mantıklı olacaktır (derecelendirilmemiştir).

Tedaviye ilk 12 aydan sonra rehberlik edecek yeterli veri bulunmamaktadır.

5.7: Düşük KMY'ye sahip Evre 4T-5T KBH hastalarında, Bölüm 4.1 ve 4.2'de ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, diyalize girmeyen Evre 4-5 KBH hastalarına uygulanan tedaviyi öneriyoruz (2C).

BİLGİLENDİRME

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) bir dış ilişki veya Çalışma Grubu'nun bir üyesinin kişisel, profesyonel veya ticari çıkarları sonucu ortaya çıkabilecek gerçek veya makul olarak algılanan çıkar çatışmalarından kaçınmak için her türlü çabayı göstermektedir. Çalışma Grubu'nun tüm üyelerinin çıkar çatışması olarak algılanabilecek veya gerçekten çıkar çatışması olan tüm bu tür ilişkileri gösteren bir açıklama ve tasdik formunu doldurmaları, imzalamaları ve teslim etmeleri gerekmektedir. Bu belge ve içerdiği bilgiler her yıl güncellenmektedir. Rapor edilen bilgilerin tümü, çevrimiçi erişime açık <http://www.kisupplements.org> web adresinde Kidney International Supplements dergisinin, cilt 7, sayı 1'inde (2017) yer alan KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral ve Kemik Bozukluklarında (KBH-MKB) Tanı, Değerlendirme, Önleme ve Tedavi: Klinik Uygulama Kılavuzu 2017 Güncellemesi'nde Çalışma Grubu üyelerinin Biyografi ve Açıklama bölümünde bulunabilir.

Turkish Translation

Translator: Nurhan Seyahi, MD, Professor of Nephrology, İstanbul University - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medikal Faculty, İstanbul,

Türkçe çeviri

Çevirmen: Prof. Dr. Nurhan Seyahi, İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

