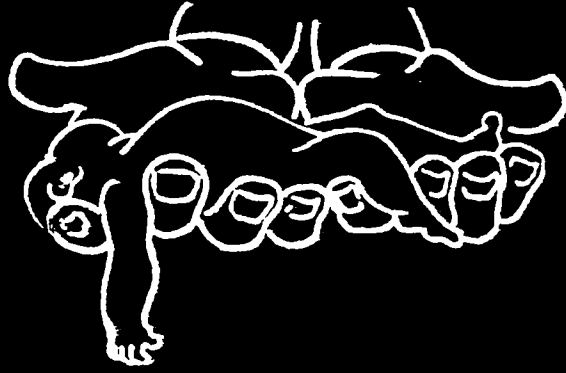


75 
TÜRKİYE CUMHURİYETİ'NİN YETMİŞBEŞ YILI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PEDİATRİDE GELİŞMELER



Editörler

**İMİRAN ÖZALP
MURAT YURDAKÖK
TURGAY COŞKUN**

RENAL OSTEODİSTROFİ: PATOGENEZ VE TEDAVİ İLKELERİ

Nesrin BEŞBAŞ, Fatih ÖZALTIN

Böbreklerin paratiroid hormon ve vitamin D metabolizmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde oluşan erken mineral metabolizması değişiklikleri, intakt parathormon (iPTH) artışı ve paratiroid bezlerindeki hiperplazidir. Bu nedenle sekonder hiperparatiroidizm ve renal osteodistrofi kronik böbrek yetmezlikli hastalarda önemli birer sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

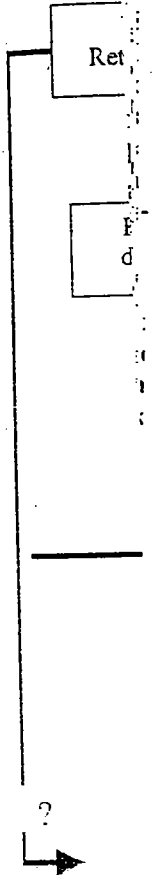
Parathormon yapım ve salgılanmasının düzenlenmesi

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda parathormonun (PTH) artmış yapım ve salgılanmasından üç ana neden sorumlu tutulmaktadır: Plazma kalsitriolünde nisbi veya mutlak düşüklük, plazma iyonize kalsiyumunda düşüklük ve plazma fosforunda yükseklik (Şekil 1).

Kalsiyum

Parathormon salınımının primer belirleyicisi serum iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklerdir. PTH salımı üzerine düşük plazma kalsiyumunun dakikalar içinde doğrudan hızlı uyarıcı etkisi ve yüksek plazma kalsiyumunun hızlı baskılayıcı etkisi yıllardan beri bilinmektedir. Saatler, günler, hatta haftalarca süren dönemler süresince yüksek ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonu pre-proPTH mRNA ekspresyonunu azaltırken, düşük kalsiyum konsantrasyonu, PTH mRNA'sını uyarmaktadır. Son zamanlarda, paratiroid hücreler üzerine kalsiyumun kendisinin kullandığı yeni bir transdüksiyon mekanizması tanımlanmıştır. Buna göre katyon hücre membranında lokalize (kalsiyuma duyarlı reseptör) kalsiyum spesifik proteine bağlanır, kalsiyum reseptörü de bir veya daha fazla G proteini ile birçok sitoplazmik haberci sistemlere bağlanır. Bu sinyaller akut hipo ve hiperkalsemiye sırasıyla ya PTH'nın salınımının artırılması veya baskılanmasından sorumludur¹.

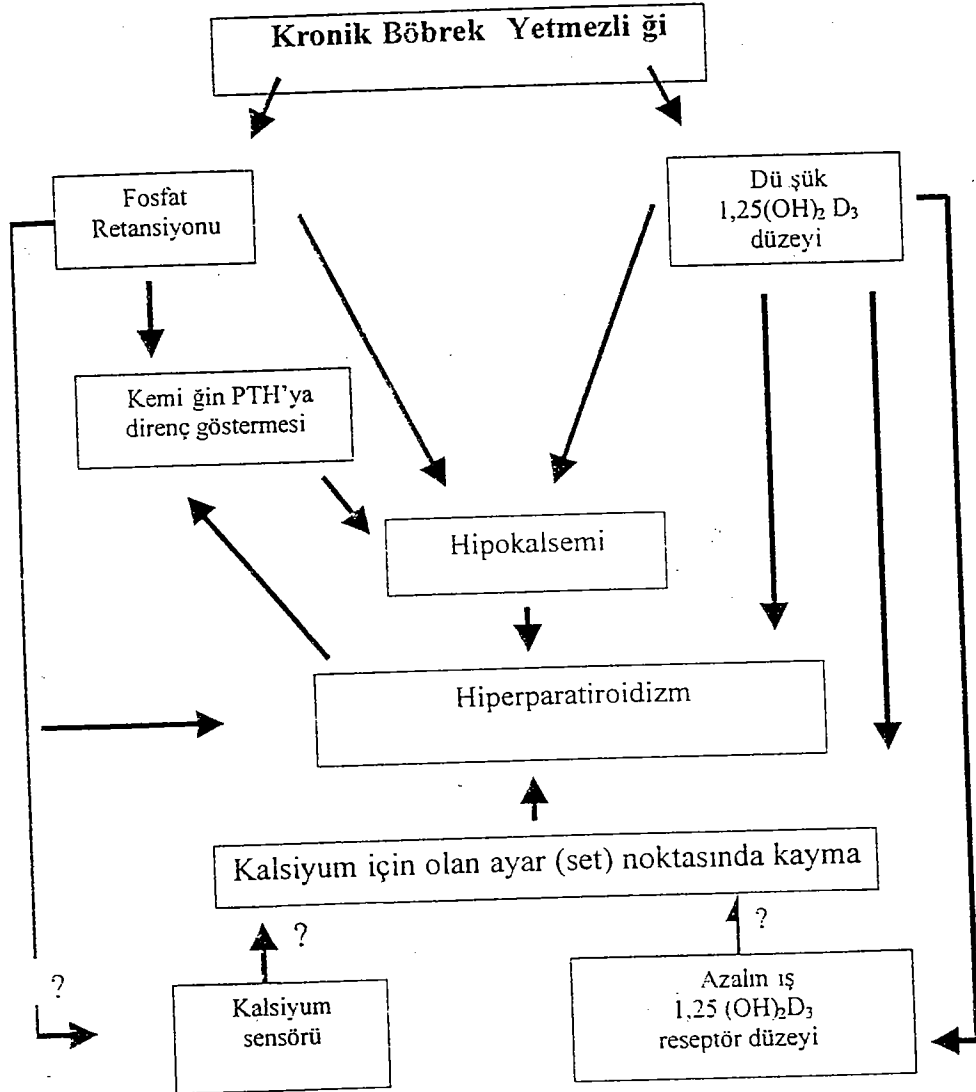
Dinamik anlamda ekstraselüler kalsiyum ve PTH arasındaki ilişki sigmoidaldır (Şekil 2). Eşik değer, PTH salınımının maksimal inhibisyonunun yarısını oluşturan ortalama kalsiyum konsantrasyonu olarak tanımlanır. Bu nedenle eşik değer, PTH salınımında büyük değişiklikler oluşturan iyonize kalsiyumdaki değişiklikleri gösterir. Eşik değere yakın iyonize kalsiyum konsantrasyon aralığı ile uyumlu olan ters sigmoidal eğrinin orta kısmındaki eğim normalde



oldukça di
değişiklik

Son
PTH salın
hücrelerin
likler) ile

Norm
paratiroidi
tartışmalı



Şekil 1. Sekonder hiperparatiroidizm patogenezindeki faktörler.

oldukça diktir ve bu paratiroid hücrelerin iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere duyarlılığını yansıtır².

Son dönem böbrek hastalığı ve sekonder hiperparatiroidili hastalarda aşırı PTH salımı ya paratiroid bezin hiperplastik büyümesi (kitle etkisi) ya da paratiroid hücrelerin kalsiyuma değişmiş duyarlılığı (Ca/PTH sigmoidal ilişkisinde değişiklikler) ile ilgili olabilir.

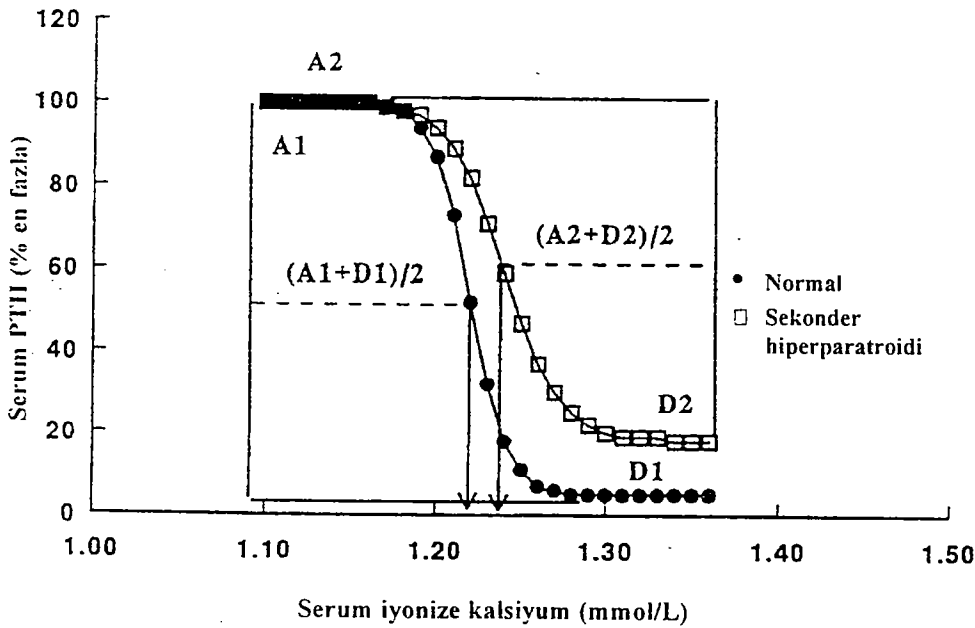
Normal böbrek fonksiyonu olan kişilerle karşılaştırıldığında sekonder hiperparatiroidizmli hastalardaki kalsiyum eşik değerindeki değişikliğin varlığı hâlâ tartışmalıdır. Bu farklılıkların bazılarının in vitro araştırmalarla karşılaştırıldığın-

da in vivo çalışmalarındaki yöntem zorluklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Goguseu ve arkadaşları sekonder hiperparatiroidizm (hiperplazi) ve primer hiperparatiroidizmde (adenom) normal paratiroid dokusuna göre kalsiyuma duyarlı reseptörün (mRNA ve protein) ekspresyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir. Kalsiyum reseptörünün ekspresyonu sekonder hiperparatiroidizmde nodüler alanlarda, komşu non-nodüler hiperplazi alanlarına göre daha fazla baskılanmıştır. Böylece hiperparatiroidizmdeki azalmış kalsiyum reseptörü, normal paratiroid dokuya göre plazma kalsiyumu ile PTH sentez ve salınımının daha az etkili kontrolü ile uyumlu olmaktadır.

Kalsitriol

Hiperparatiroidizmin bilinen nedenleri hipokalsemi ve böbrekte 25-hidroksi vitamin D₃'ün 1 α hidroksilasyonunun azalması sonucu dolaşan kalsitriol düzeylerinin düşmesidir. Normal şartlar altında, kalsitriol hem doğrudan hem de dolaylı yollardan paratiroid bezi üzerinde negatif "feedback" kontrol sağlar.

Kalsitriol paratiroid hücreleri üzerindeki kalsitriol reseptörlerini etkileyerek pre-proPTH mRNA düzeyinde PTH yapımını inhibe eder. Ayrıca üremide paratiroid hücreleri üzerindeki kalsitriol reseptörlerinin yoğunluğu azalır, bu da paratiroid hücrelerinin "feedback" inhibisyona duyarlılığını azaltır. Dolaylı mekanizma, kalsiyumun iskeletten mobilizasyonu ve barsaktan absorpsiyonunun stimülasyonu üzerinden olmaktadır. Böylece plazma kalsiyumu artarken PTH salgılanması dolaylı olarak inhibe olur. Böbrekte kalsitriol üretimindeki eksiklik hiperparatiroidizmde anahtar bir rol oynar. Bunun ötesinde üremik hastaların paratiroid dokularındaki kalsitriol reseptörlerinin sayısında bir azalma birçok



Şekil 2. Serum iyonize kalsiyum ve PTH konsantrasyonları arasındaki ilişki

çalış
para
eksp
para
göste
diğir
biçin.

kalsi
dolay
kalsi
düze
Fosfe
olara

yöne
hasta
aşağı

sek
inh

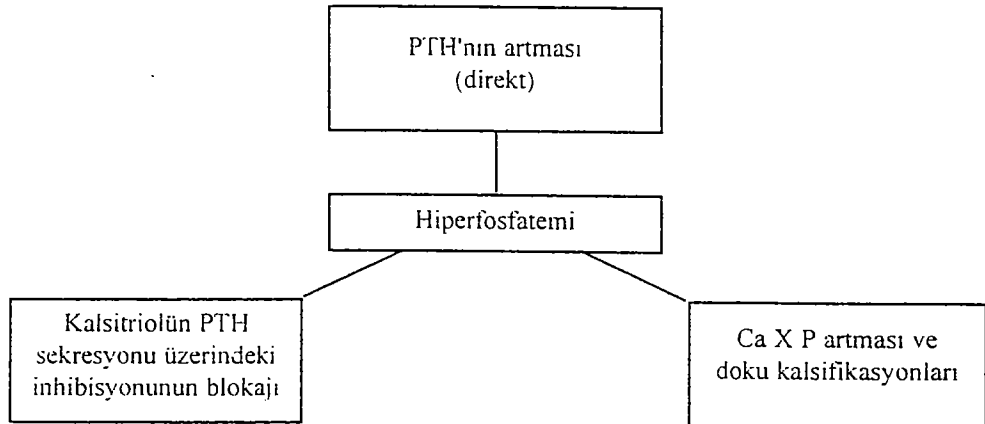
çalışma grubu tarafından da bildirilmiştir. Fukuda ve arkadaşları⁴ hiperplastik paratiroid doku içinde nodüler transformasyon alanlarında vitamin D reseptör ekspresyonunun belirgin oranda azalmış olduğunu, ancak yalnız hiperplastik paratiroid dokusunda böyle bir reseptör "down regülasyonu"nun olmadığını göstermişlerdir. Vitamin D, paratiroid hücreler üzerine antiproliferatif etki gösterdiğinden, bu olay nodüler hiperparatiroidizmin karakteristik anormal büyüme biçimine bir açıklama getirebilmektedir.

Fosfor

Hiperfosfatemi ilerlemiş böbrek yetmezliğinin bir özelliğidir. Fosfor renal kalsitriol üretimini ve serum iyonize kalsiyumu azaltarak PTH salınımı üzerine dolaylı etki oluşturur. Son çalışmalarda hem in vivo hem de in vitro olarak kalsitriol veya kalsiyum değişikliklerinin olmadığı durumlarda da paratiroid doku düzeyinde fosfatın direkt uyarıcı etkisinin olduğu ileri sürülmektedir (Şekil 3)⁵. Fosfatın PTH salınımı üzerindeki doğrudan etkisinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Daha önce tanımlandığı gibi, PTH yapım ve salınımının düzenlenmesine yönelik yeni edinilen bilgiler temel alındığında, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda hiperparatiroidizmin neden olduğu bozukluklara ait en son düşünceler aşağıda belirtilmiştir:

- Kalsitriolün eksikliği ve hiperfosfatemiden kaynaklanan hipokalsemi,
- PTH yapım ve paratiroid bez proliferasyonu üzerinde vitamin D eksikliğinin ve hiperfosfateminin doğrudan uyarıcı etkisi,
- Ca/PTH ilişkisindeki olası bir değişiklik (paratiroid hücrelerin kalsiyuma duyarlılığı ve eşik değerdeki kayma gibi),
- Paratiroid bezin artmış kitlesi.



Şekil 3. Hiperfosfateminin negatif yan etkileri.

Üremik hastalarda yüksek PTH düzeyleri yüksek bir kemik lezyon "turnover"ına (osteitis fibroza) neden olabilir. Osteoblastik kemik oluşumunu inhibe eden ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyaran kronik üremik asidoz, PTH'nın kemik üzerine etkisine ek bir etmen olarak düşünülmektedir. Ayrıca kemikte PTH'nın etkisi birçok sitokin tarafından (interlökin-6 gibi) arttırılır. Bu moleküller değişik diyaliz membran tipleri tarafından enflamatuar hücrelerin aktivasyonunu takiben salınırlar.

Paratiroid hücre büyümesinin mekanizması

Normal fizyolojik durumlarda paratiroid (PT) dokusunun genel olarak çok yavaş büyüme hızı vardır. Hastalarda zamanla böbrek yetmezliğinin ilerleyişi ile birlikte paratiroid bezlerinin büyüklüklerinde artma gözlenir. Paratiroid kitlesindeki bu artış hipertrofidan çok hiperplazi nedeniyle olmakta, bu da üremik hastalarda fazla PTH salınımına kendisinin de katkıda bulunmasına yol açmaktadır.

Paratiroid bezlerinin anormal büyümesi aşağıdaki durumlardan birisi ile ilişkilili olabilir:

- Diffüz hiperplazi (poliklonal büyüme),
- Hiperplastik doku içinde nodüler büyüme (monoklonal büyüme),
- Diffüz monoklonal hiperplazi (adenom ve tersiyer hiperparatiroidi).

Paratiroid dokudaki bu özel büyüme şekillerinin klinik önemleri birçok durumda gözlenmiştir:

(a) Subtotal paratiroidektomiden sonra hiperparatiroidizmin tekrarlaması, nodüler görünümü olan PT dokusunun çıkarılmasında diffüz hiperplastik dokunun çıkarılmasına göre daha sık olmaktadır. Aynı gözlemler paratiroidektomiden sonra paratiroid otoplastasyonu yapılan vakalar için de doğrudur. Nodüler paratiroid dokusundan izole edilenlere karşı diffüz hiperplastik dokudan izole edilmiş paratiroid dokusunun ön kola otoplast yapılması durumunda hiperparatiroidi rekürrensi daha az görülmektedir.

(b) Nodüler monoklonal büyüme nodül alanında vitamin D reseptör (VDR) ekspresyonunun önemli derecede azalmış, hatta bulunmaması nedeniyle vitamin D tedavisine dirençlidir.

(c) Başarılı böbrek transplantasyonundan sonra, böbrek yetmezliğinin düzelmesi ile PT'nin poliklonal hiperplazisi gerilerken, monoklonal neoplaziler büyümenin devam etmesine ve hatta hiperplaziye neden olabilir. Bu nedenle transplant hastalarında paratiroidektomi gerekebilir.

İlerlemiş böbrek yetmezliğinde paratiroidlerin anormal proliferasyonunda tetiği çeken mekanizma henüz tam anlaşılamamıştır. Birçok araştırmacı sekonder hiperparatiroidizmi olan hemodiyaliz hastalarında büyüme faktörleri ve büyüme faktör reseptörlerinin anormal ekspresyonunu ortaya koymuşlardır (transforming growth factor- α . epidermal growth factor reseptör gibi).

leri

leri
düşü
eksp
mar

çık

Düş

Ş

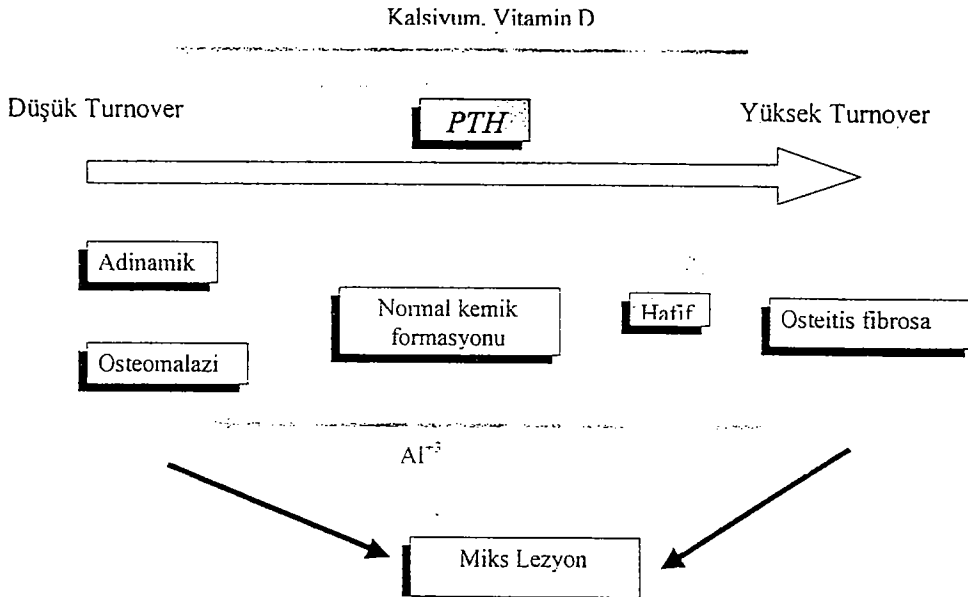
oste
"tur
boş
yap
mas
biligöri
çarp

Diğer araştırmacılar ise çeşitli onkogenleri veya mutant tümör supresör genlerinin artmış ekspresyonunu göstermişlerdir⁴.

Kalsitriolün antiproliferatif etkisini gösterememesinde vitamin D metabolitlerindeki anormallikler yanında PT dokusunda azalmış VDR'ler de sorumlu olarak düşünülebilir. Kronik böbrek yetmezliğinde kalsiyum reseptörlerinin anormal ekspresyonunun paratiroid proliferasyonundaki rolü henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

Renal osteodistrofinin spektrumu

Renal osteodistrofinin sınıflandırılması, iki grup hastalığın varlığının ortaya çıkarılmasıyla yakın zamanda kolaylaştırılmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Oral kalsitriol ile tedavi edilen hastalarda renal osteodistrofinin spektrumu.

1. Yüksek "turnover" kemik hastalıkları

Osteitis fibroza sistika: Paratiroid hormonunun salınımının artması, osteoblast ve osteoklastların hem aktivitesini hem de sayısını artırarak kemik "turnover"ında genel bir artışa neden olur. Bu durum fibröz dokunun kemik iliği boşluklarında toplanmasıyla (peritrabeküler fibrozis) ve lameller olmayan fakat yapısal olarak düzensiz "örülmüş kemik" denilen yeni kemik matriksinin oluşmasıyla sonuçlanır. İskelet kitlesi, rezorpsiyon hızı, oluşum hızını aşarsa azalabilir.

Hiperparatiroidili üremik kemik hastalarında kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir. Kırık oluşumu pek sık değildir. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri çarpımı çok yüksek olanlarda metastatik kalsifikasyonlar, deride nekroz, şiddetli

kaşını gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Şiddetli hiperparatiroidide genellikle laboratuvar bulgular klinik bulgulardan önce dikkati çekmektedir. iPTH veya metabolik olarak aktif NH_2 terminal ölçümlerinde normalin üst sınırının yaklaşık dört kat aşılmasının genellikle belirgin hiperparatiroidi ve yüksek kemik "turnover" durumunu gösterdiği kabul edilmektedir. Bu hastalarda hiperfosfatemi ve hipokalsemi sıklıkla bulunur. Kemik yapımı artmasının göstergesi olarak serumda alkalen fosfataz kemik izoenzimi ve total alkalen fosfataz düzeyleri sıklıkla yükselmiştir. Kemik rezorpsiyonu artışıyla ilgili olarak kemik Gla proteini (osteokalsin, BGP) düzeyi yüksek bulunabilir (Tablo I).

Tablo I. Renal osteodistrofide kemik "turnover"unun biyokimyasal belirleyicileri.

Kemik yapımının belirleyicileri	Kemik rezorpsiyonun belirleyicileri
Alkalen fosfataz (AP)	Tartar-rezistan asit fosfataz (TRAP)
Kemik spesifik alveoler fosfataz (b AP)	Tip I kollagen tele peptid (ICTP)
Osteokalsin (OC, BGP)	Piridinolin (Pyr serbest ve total)
Prokollajen tip I (PIPC)	Deokspiridinalin (serbest ve total)

Radyolojik incelemelerde falankslarda, klavikula distal başında, pubiste, sakroiliak eklemlerde ve daha seyrek olarak kafatasında, femur trokanterlerinde, humerusta subperiostal rezorpsiyon gözlenebilir. Bazı hastalarda "brown" tümör oluşumu ile osteolitik lezyonlar görülebilirken, bazı hastalarda osteosklerotik lezyonlar oluşabilir. Periostal yeni kemik yapımı radyolojik olarak korteks sınırına paralel ince bir kalsifik çizgi olarak dikkati çeker.

Hafif dereceli hiperparatiroidizm: Burada da yükselen PTH düzeyi kemik "turnover"ını artırır, fakat peritrabeküler fibrozis çok azdır veya hiç yoktur. Hafif üremik kemik hastalığında histopatolojik bulgulara paralel olarak klinik ve laboratuvar bulgular dikkat çekici değildir. Bu hastalar genellikle asemptomatiklerdir. Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri de genellikle normal sınırlar içerisinde. Kemik radyogramları normal bulunur. Çok hafif bir hiperparatiroidizm bulunabilen bu hastalarda, bunun dışında normal bir kemik fizyolojisinin devam ettirildiği söylenebilir. Bu düzeydeki kemik bozukluğunun doğal seyri iyi bilinmemekte olup, bu hastalarda uygun tedavi yaklaşımı gösterilmezse belirgin hiperparatiroidizm ortaya çıkabileceği gibi, diğer taraftan da alüminyumla fazla karşılaşma olduğu durumlarda alüminyuma bağlı düşük "turnover"lı kemik hastalığı gelişebilir.

2. Düşük "turnover" kemik hastalıkları

Osteomalazi: Osteoblastik ve osteoklastik aktivite azalmıştır, kemiğin yetersiz mineralizasyonu osteoid miktarının (mineralize olmayan kemik matriksi) göreceli olarak artmasına neden olur. Osteomalazik üremik kemik hastalığında kostalarda, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar, proksimal miyopati bulguları görülebilir. Alkalen fosfataz düzeyi genellikle yüksek olmayıp, intestinal izoen-

zim
sık
yon
bulu

oldu
da c
kara
ve k
hast
osteo
lenm
belir
yete
kolar
fosfo
hast
rady

"turn
görü
fibre
oste
beki
hast
gibi
mal
tani

akti
sonu
enzi
form
mak
belir
"turn
lani
başu
gene
lerin
sürü

zim düzeyi artmış bulunabilir. Radyolojik incelemelerde özellikle ilk dördünde sık olmak üzere kostalarda, pelviste patolojik kırıklar ve vertebralarda kompresyon kırıkları görülebilir. Spesifik bir bulgu olmamakla birlikte diffüz osteopeni bulunabilir.

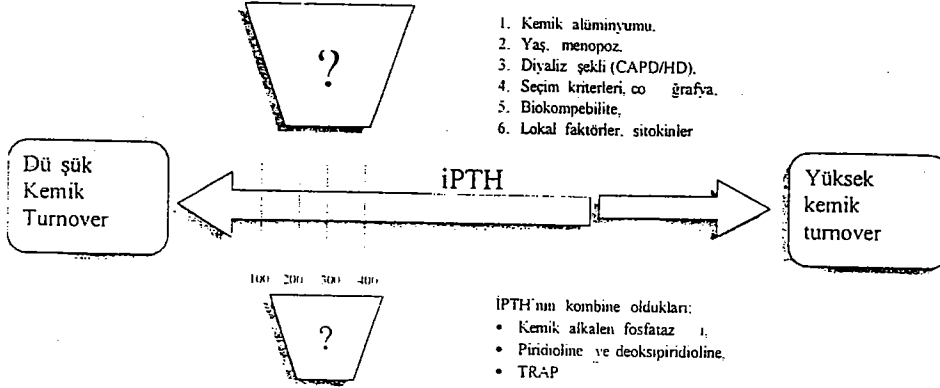
Adinamik lezyon: Önceleri alüminyumun kemikte toplanmasının bir sonucu olduğu düşünülen bu hastalığın, son zamanlarda kemik alüminyumu yokluğunda da olabileceği gösterilmiştir ve kemik oluşumunun fazla oranda azalmasıyla karakterizedir. Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar azalmıştır. Osteoid hacmi ve kalınlığı ise azalmış veya normal olabilir. Osteomalazik formdaki renal kemik hastalığı ile arasındaki en önemli fark kemik histomorfometrik çalışmalarıyla osteoid hacminin adinamik kemik hastalığında artmadığının (%15'den az) belirlenmesidir. Düşük "turnover"lı kemik hastalığında bazen osteomalaziye benzer belirti ve bulgular görülebilir de çoğu hasta asemptomatiktir. Kemik yapımı yetersiz olduğu için diyetle veya diyalizat yoluyla alınan kalsiyum ve fosfor, kolaylıkla hiperkalsemiye veya hiperfosfatemiye yol açabilir. Serum kalsiyum ve fosfor çarpımının yükselmesi ile metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu hastalarda radyolojik incelemelerde osteopeni görülebilmekle beraber, spesifik bir radyolojik bulgusu yoktur.

Mikst kemik hastalığı: Osteomalazi ve hiperparatiroidizm değişen kemik "turnover" hızlarına bağlı olarak kronik böbrek yetmezliğinde sık olarak aynı anda görülürler. Bu durumda, osteoblastlar ve kemik rezorpsiyon yüzeyi artmıştır, ilik fibrozisi görülebilir. Osteoblastik aktivite genellikle bulunur. Osteoblast ve osteoklastların sayısı sıklıkla oransız olup rezorpsiyon alanları osteoid yüzeylerde beklenenden daha azdır. Osteoid hacmi ve kalınlığı artmıştır. Mikst üremik kemik hastalığı vakalarının çoğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda osteomalazide olduğu gibi patolojik kırıklar görülebilir. Laboratuvar bulguları hiperparatiroidi ve osteomalazik üremik kemik hastalığı özelliklerini tam yansıtmadığından, çoğu vakada tanı ancak kemik biyopsisiyle konabilmektedir.

Biyokimyasal ve radyolojik belirleyiciler

Kemik "turnover"ının ideal biyokimyasal belirleyicileri, total iskelet aktivitesini yansıtır ve histomorfometrik ve radyokalsiyum kinetik çalışma sonuçları ile uyumludur. Son yıllarda osteoblastlar tarafından sentezlenen birçok enzim, matriks proteinleri ve matriks yıkımından sonra salınan proteinler, kemik formasyon ve rezorpsiyonunun serum biyokimyasal belirleyicileri olarak kullanılmaktadır. Son on yılda iPTH ölçümlerinin kemik histolojisinin önemli bir erken belirleyicisi olduğu ve yüksek "turnover"lı kemik hastalığı ile düşük veya normal "turnover"lı kemik hastalığının ayırımında invazif olmayan bir yöntem olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Ancak hasta düzeyinde ele alındığında iPTH tek başına adinamik kemik hastalığını hiperparatiroid kemik hastalığından ayırmada genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle farklı optimal iPTH cut-off düzeylerinin, bu serum belirleyicisinin duyarlılık ve özgünlüğünü arttırabileceği ileri sürülmüştür (Şekil 5).

Diyaliz hastalarında serum iPTH düzeyinin, kemik turnover'ını belirlemedeki değeri



Şekil 5. Diyaliz hastalarında serum iPTH'nun kemik turn-over'daki erken belirleyicileri.

Kemik metabolizması için iPTH ve diğer belirleyicilere ek olarak, ultrasonografinin paratiroid hiperplazinin değerlendirilmesinde pratik ve duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmektedir*. Radyoisotopik teknikler de paratiroid bezlerini değerlendirmede yararlıdır. Tc-99m sestamibi (MIBI) ile yapılan paratiroid sintigrafisinin fonksiyonel paratiroid durum ile iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo II)*.

Tablo II. Düşük dializat kalsiyumu kullanımında hastaların izlemi.

- Plazma Ca
- 1-84 iPTH
- Kemik mineral miktarı (DEX, qCT)
- Kemik "turnover"ının invaziv olmayan belirleyicileri
 - Kemik A-P izoenzim
 - Plazma deoxypridine
- Kemik biyopsisi
- Paratiroid kitlesi
 - Ultrasonografi
 - Tc-99m sestamibi (MIBI) sintigrafisi

Tedavi ilkeleri

Renal osteodistrofinin tedavisinde amaç, normal kemik yapım hızı ile birlikte paratiroid bez hiperplazisinin gelişimini önlemek, serum PTH düzeyini optimal sınırlar içerisinde tutmak, iskelet dışı kalsifikasyonların gelişimini önlemek ve β_2 makroglobülin ya da alüminyum gibi toksik maddelerin birikimine engel olmak veya oluşmuşsa geriye döndürmektir (Tablo III ve IV).

Ta

- S

- S

- O

- Pa

- D

Ta

- H

- D

- A

- A

dar

iye

ka

ted

ba

yar

ge

me

üç

tas

sağ

mç

rılı

lar

liğ

ka.

dö

düz

Bu

PT

ka

hip

ler

atı

Tablo III. Yüksek "turnover" kemik hastalığının tedavisi.

-
- Serum fosfatının kalsiyum karbonat veya kalsiyum asetat ile kontrolü
 - Serum kalsiyumunun kontrolü
 - Oral kalsitriol
 - Parenteral kalsitriol
 - Düşük kalsemik vitamin D analogları
-

Tablo IV. Düşük "turnover" kemik hastalığının tedavisi.

-
- Hiperkalsemi ve PTH'un total baskılanmasından kaçınmak (vitamin D tedavisini kesmek)
 - Diyalizat kalsiyumunun düzenlenmesi
 - Alüminyum intoksikasyonu varsa tedavisi
 - Anabolik kemik ajanlarının kullanılması
-

Renal osteodistrofide sekonder hiperparatiroidizmin önemli bir yeri olduğundan ve kronik böbrek yetmezliğinde PTH salınımının düzenlenmesinde plazma iyonize kalsiyumundaki düşüklüğün, plazma fosforundaki yüksekliğin ve plazma kalsitriolündeki mutlak veya göreceli düşüklüğün etkisi olduğu bilindiğinden, tedavide bu bozuklukları düzeltmek hedeflenmektedir. Bu amaçla tedavide fosfat bağlayıcı ajanlar ile vitamin D kullanılmaktadır. Ancak bunların da istenmeyen yan etkileri vardır ve tedavide bu yan etkilerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Fosfat bağlayıcı ajanlar

Periton diyalizi böbrek yetmezliğindeki hiperfosfatemiyi iyileştirmesine rağmen serum fosfat düzeyini normale getirmek için gerekli olan miktarın yalnızca üçte birini ortadan kaldırır. Sürekli ambulator peritoneal diyaliz (SAPD) hastasının yüksek protein diyeti, zorunlu olarak yaklaşık 1000 mg/gün fosfat alımı sağlar. Diyalizle bunun sadece 300 mg/gün'lük kısmı kaldırılır. Geriye kalan 700 mg/gün'lük kısım, nötral fosfat dengesi sağlanacaksa fosfat bağlayıcılar ile kaldırılmalıdır. Bu nedenle kronik böbrek yetmezlikli hastalarda fosfat bağlayıcı ajanların kullanılması tedavinin bir bölümünü oluşturmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde fosfor birikiminin kontrolü, sekonder hiperparatiroidizmi ve metastatik kalsifikasyonu engellemek açısından çok önemlidir. Böbrek yetmezliğinin erken döneminde, kalsitriol düzeyleri normal olup PTH düzeyleri yükselmiştir. Fosfor düzeyleri hiperparatiroidizmin indüklediği fosfatüri ile normal sınırlarda tutulur. Bu durumda diyetle fosfor kısıtlaması yapılması kalsitriol düzeylerini artırır ve PTH salınımını baskılar. Böbrek yetmezliği ileri evrelere doğru ilerledikçe, kalsitriol düzeyinin düşmesi ve hiperparatiroidizmin giderek artması ile birlikte hiperfosfatemiyi de belirgin duruma gelir. Fosfor kısıtlaması artık kalsitriol düzeylerini etkilemez olur. Uzun süren diyaliz tedavisi sırasında, fosforun üriner yolla atılımı genellikle çok az düzeydedir. Bu durumda fosfor dengesi, başlıca barsak-

tan emilen net kalsiyum miktarı ve diyaliz tedavisi ile uzaklaştırılan miktarla belirlenir. Hiçbir konvansiyonel diyaliz biçimi fosforun gastrointestinal emilimini tam olarak kompanze edemez. Bu nedenle barsakta fosfor bağlayan bileşiklerin olması sıkça gerekli olur.

Alüminyum içeren fosfor bağlayıcılar kullanıldığında periton diyalizi ile tedavi edilen çocuk hastalarda deferoksamın infüzyon testinden önce ve sonra serum alüminyumunda artış gösterilmiştir^{10,11}. Bu hastalarda alüminyum birikimi ve buna bağlı toksisite bulguları (osteomalazi, demans, miyopati ve anemi) ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle günümüzde kronik böbrek yetmezlikli hastalarda alüminyum içeren bağlayıcıların kullanılmasından kaçınılmaktadır. Ancak hastaların %10-15'inde ağır hiperkalsemi olsun ya da olmasın inatçı hiperfosfatemi nedeniyle bu ajanlara halen zaman zaman gereksinim duyulmaktadır. Bu vakalarda düzenli aralıklarla serum alüminyum düzeyleri kontrol edilmelidir. Bu arada alüminyumun barsaktan emilimini arttıran sitrat ve sitrat tuzları gibi ajanların eş zamanlı olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Diğer fosfor bağlayıcılar arasında en çok araştırılanı ve en yaygın kullanılanı, kalsiyum karbonattır. Ucuz olması yanında yüksek oranda elementer kalsiyum içermesi önemli bir avantajdır. Ancak fosforu bağlama yeteneği orta derecededir ve istenilen düzeyde fosfor kontrolü için yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir. Bu dozlarda kullanım da hiperkalsemiye neden olabilir. Kalsiyum karbonatın verilme zamanı, hiperfosfateminin kontrolünün önemli ve sıklıkla da umursanmayan bir yönüdür. Fosfat bağlayıcıları yemeklerle alınmalıdır ve toplam günlük doz fosfatın dağılımı ile orantılı olarak bu yemekler arasına dağıtılmalıdır. Eğer kalsiyum karbonat alımı ve diyet fosfatı orantılı olmazsa, bu durumda serum fosfatı üzerinde istenilen etki olmaksızın hiperkalsemi oluşur. Başlangıç dozu hastadan hastaya değişmekle birlikte 4-7 gr/gün'dür ve doz serum fosfor seviyelerine göre ayarlanır.

Kalsiyum tuzlarının uzun süreli kullanımının en önemli yan etkisi, standart diyalizat kalsiyum konsantrasyonu ve vitamin D olsun ya da olmasın hiperkalsemidir. Bu soruna bir yaklaşım yolu diyalizattaki kalsiyum miktarını azaltmak ya da daha etkili bir fosfor bağlayıcı kullanmaktır. Yapılan çalışmalarda kalsiyum asetatın, kalsiyum başına fosfor bağlama özelliğinin kalsiyum karbonattan iki kat fazla olduğu gösterilmiştir¹². İdame diyaliz tedavisi altındaki bebeklerde serum fosforu kalsiyum asetat ile hipofosfatemi ve ardından hiperkalsemi ya da rikets gelişmeksizin yaş için normal sınırlarda tutulabilmektedir. Bu bileşiğin kullanılmasının hiperkalsemi insidansını azalttığı henüz kanıtlanmamıştır. Kalsiyum sitrat'a gelince, bu bileşik alüminyumun gastrointestinal emilimini artırır, kalsiyum karbonata göre hiçbir üstünlüğü de yoktur. Kalsiyum ketoasitleri ve kalsiyum aljinat gibi diğer bileşikler ile yapılmış fazla sayıda çalışma yoktur; ayrıca bu bileşikler kolayca temin edilemez. Magnezyum içeren fosfor bağlayıcıları, magnezyumdan fakir diyalizatlarla birlikte kullanılırsa etkili olabilir. Ancak yüksek dozlarda verilen magnezyum ishale neden olabilir ve bu durum magnezyumun tek ajan ola-

ra
ne
si
ve
fo
si

Ta
- E
- F
- V
- D
- P
- K
- P

hip
kor
mr
düz
eği
kal
sin

oldu
bilin
(Tai

Tab.
Aku
- Ka
- Ka
- Par
Kron
- "St
- Kai

ci ola

rak kullanımını kısıtlamaktadır. Hiperfosfatemiyi kontrol etmedeki başarısızlığın nedenleri, hastanın tedaviye kötü uyumu, bağlayıcıların uygun şekilde verilmemesi, kalsiyum karbonatın bazı jenerik ürünlerinin erime hızlarının yetersiz olması ve ağır hiperparatiroidizmin varlığıdır (Tablo V). Diyaliz hastalarında serum fosforunun optimal kontrolü her zaman uygun beslenme ve protein alımı çerçevesinde ele alınmalıdır.

Tablo V. Diyaliz hastalarında serum fosforuna etki eden faktörler.

-
- Diyetle fosfor alınımı
 - Fosfor bağlayıcılarının alımı
 - Vitamin D tedavisi
 - Diyalizin süre, sıklık ve etkinliği
 - Protein sentez ve yıkımı arasındaki denge
 - Kemik rezorpsiyonunun şiddeti
 - Parenteral beslenme
-

Hiperfosfatemiyi için kullanılan kalsiyum tuzlarının önemli bir yan etkisi olan hiperkalsemi tehlikesini azaltmak için diğer bir yol da diyalizat içindeki kalsiyum konsantrasyonunun azaltılmasıdır. Standart diyaliz sıvısı kalsiyum düzeyi 1.75 mmol/L olup, bu miktar 1.15-1.25 mmol/L olan normal serum iyonize kalsiyum düzeylerinin çok üstündedir. Bu nedenle hastalar sıvıdan kalsiyumu absorbe etme eğilimindedir. Standart diyaliz sıvısı ve oral kalsiyum karbonat ile oluşmuş hiperkalsemi, düşük 1-25 dihidroksi D₃ vitamini düzeylerinden kaynaklanan azalmış sindirim sistemi absorpsiyonuna rağmen, sıklıkla rastlanan bir sorundur^{12,13}.

Serum kalsiyumundaki akut değişiklikler teorik olarak kan basıncına etkili olduğu kadar periferik damar direncini de etkiler, kardiyak "afterload"u etkileyebilir. Ayrıca inotropi, aritmi oluşumu ve PTH salgılanmasını da etkileyebilir (Tablo VI).

Tablo VI. Diyaliz sıvısındaki kalsiyum konsantrasyonlarının akut ve kronik etkileri.

Akut etkileri

- Kan basıncı (afterload)
- Kardiyak etkiler (inotropi, aritmi)
- Parathormon salımı (geçici)

Kronik Etkileri

- "Steady-state" parathormon salımı ----- Kemik "turnover"
 - Kalsiyum dengesi ----- Kemik kitlesi
-

Diyalizattaki akut kalsiyum artışı iPTH'yı düşürmekte, ancak bu etkinin geçici olup PTH konsantrasyonu birkaç saatte normale dönmektedir.

Düşük kalsiyum konsantrasyonlu diyalizatların uzun dönem etkileri de gözardı edilmemelidir. Uzun dönemde diyalizat kalsiyumundaki değişiklikler "steady-state" PTH salınımı etkileyebilir. İki parametre arasındaki ilişki kişisel faktörlere ve kemik "turnover" durumuna bağlı olarak değişebilir. Düşük diyalizat kalsiyumu negatif kalsiyum dengesi yaratarak PTH'da artışa neden olmaktadır. Bunu engellemek için aktif vitamin D metabolitlerinin uygulanması gerekmektedir. Periton diyaliz sıvısında düşük kalsiyum konsantrasyonuna artmış PTH cevabı, SAPD hastalarında siktir. SAPD hastalarında 1 mmol/L ve 1.75 mmol/L kalsiyum konsantrasyonlu diyalizatlar kullanıldığında, düşük diyalizat kalsiyumunun PTH üzerinde kısa dönemde etkisi gözlenmezken, uzun dönemde iPTH düzeylerinde belirgin artma olduğu saptanmıştır.

Düşük kalsiyum diyalizatlar: kullanılan SAPD hastalarının yakından izlenmesi gereklidir. Bu da hastaların plazma kalsiyum, iPTH, kemik mineral dansitesinin ve hatta gelecekte noninvazif yöntemlerle kemik "turnover"ının monitörizasyonu ile mümkün olacaktır. Paratiroid aktivasyon tehlikesi ultrasonografi ve MIBI skan ile paratiroid kitlesine bakılarak da izlenebilir. Yapılan bir çalışmada ^{99m}Tc-MIBI ile yapılan paratiroid sintigrafisinin fonksiyonel paratiroid durumu ile iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır⁹.

Uyumlu, iyi izlenen hastalarda düşük kalsiyum konsantrasyonlu (1-1.25 mmol/L) diyalizat kullanımının güvenli olduğu ve bu durumun, serum fosforunun iyi kontrol edilmesi ve serum iyonize kalsiyum düzeylerinin normal aralığın üst sınırına yakın tutulması için yüksek doz kalsiyum karbonat kullanılmasına olanak sağladığı gösterilmiştir¹⁴. Daha fizyolojik olan bu diyaliz sıvısının kullanımı ile PTH, hastaların çoğunda baskılanmakta ve pek çok SAPD hastasında alüminyum içeren fosfat bağlayıcılarının kullanımının önüne geçilmektedir¹⁴.

Vitamin D tedavisi

Vitamin D₃ veya D₂'nin farmakolojik dozlarda kullanımı ile sekonder hiperparatiroidizmin klinik, biyokimyasal ve histolojik özelliklerinde düzelme birlikte- dir. 1984 yılında hemodiyaliz hastalarında intravenöz kalsitriolün hiperparatiroidizm ve osteitis fibroza'yı azaltmada etkili olduğu gösterilmiş, bununla birlikte hiperparatiroidizmin kontrolünde yeni ufuklar açılmıştır. Ancak SAPD hastaları için intravenöz kalsitriol kullanımı pratik değildir. Haftada iki kez uygulanan yüksek doz oral kalsitriolün hemodiyalize giren erişkin hastalarda paratiroid bez büyüklüğünü ve serum PTH düzeylerini belirgin oranda azalttığı gösterilmiştir. Çalışmalar intravenöz ve oral yoldan verilen kalsitriolün sekonder hiperparatiroidizmdeki etkileri arasında belirgin bir fark olmadığını göstermiştir¹⁰. iPTH düzeyleri 450 pg/ml olan hastalarda haftalık 6 µg'lık oral kalsitriol boluslarının serum hormon düzeyini %50 düşürmede intravenöz kullanım kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Tedaviden önceki PTH düzeyleri 450-550 pg/ml arasında olan hastaların altı aylık 8 µg'a kadar haftalık oral kalsitriol bolusları, PTH düzeylerini normale yaklaştırmıştır. Bunun yanında aynı doz daha uzun zaman verilmesine rağmen başlangıç PTH düzeyi 1000 pg/ml'den daha yüksek olan hastalarda aynı

etkinlik elde edilen hastaların 6 mektedir. Bu sınıfta düşük dozlarında yolunu ne olursa c azalmasını bulmuş. PTH azalmasını kemik lezyonları iPTH değerlerini hastalığına karşı PTH değerleri ol

Kalsitriol tedavilerinin 100 pg/ hastalığının adını paratiroidizm düzeyinde en düşük doza ya

Hiperparatiroidizm nodüler büyüme artma durumund

Tablo VII. Hiperparatiroidizm

- Paratiroid hücreleri
- Vitamin D reseptörleri
- Plazma fosfat düzeyleri

Sonuç olarak aktif vitamin D diyalizatları uzun süre için güvenlidir, etkileri kullanılarak

KAYNAKLAR

1. Goodman WC. parathyroid hormone 1834-1844.
2. Slatopolsky E. Dial Transplant.
3. Goguseu J. Du parathyroid gland 328-336.

etkinlik elde edilememiştir. Bu araştırma verileri iPTH düzeyleri 450-550 pg/ml olan hastaların 6-8 µg'lık haftalık kalsitriol dozlarından fayda gördüğünü göstermektedir. Bu sınırların üzerindeki PTH düzeylerinde intravenöz kalsitriolün daha düşük dozlarında oral kalsitriole göre daha etkin olduğu bulunmuştur. Uygulama yolu ne olursa olsun kalsitriol tedavisinin asıl amacı istatistiksel anlamda PTH azalmasını bulmak değil, kemik lezyonlarını geriletken, hatta iyileştiren düzeyde PTH azalmasını sağlamaktır. Son zamanlarda intakt 1-84 PTH ve hiperparatiroid kemik lezyonları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda 100 ve 200 pg/ml'lik iPTH değerlerinin normal üremik kemik veya çok hafif hiperparatiroid kemik hastalığına karşılık geldiği saptanmıştır. Bu nedenle bu sınırlar normal üremik PTH değerleri olarak kabul edilmektedir.

Kalsitriol tedavisinin aşırı kullanımı önlenmelidir. Aksi halde iPTH değerlerinin 100 pg/ml'den daha düşük düzeylerde olması hiperparatiroid kemik hastalığının adinamik kemik hastalığına dönüşmesine yol açar. Bu nedenle hiperparatiroidizm düzeltilince intravenöz kalsitriol normal üremik PTH'yı sağlayacak en düşük doza yavaşça inilmelidir¹⁵.

Hiperparatiroidizmde vitamin D tedavisine direnç, paratiroid hücrelerin nodüler büyümesi, vitamin D reseptörlerinde azalma ve plazma fosfat düzeyinde artma durumunda gözlenmektedir (Tablo VII).

Tablo VII. Hiperparatiroidizmde vitamin D tedavisine direnç.

-
- Paratiroid hücrelerinin nodüler (monoklonal) büyümesi
 - Vitamin D reseptörlerinde eksiklik
 - Plazma fosfat düzeyinde artma
-

Sonuç olarak düşük diyalizat kalsiyumu PTH'da artışa neden olabilirken, bu durum aktif vitamin D metabolitleri ile düzeltilebilmektedir. Düşük kalsiyum diyalizatları uzun dönemde sadece kalsiyum karbonatı uygun kullanan hastalar için güvenlidir, bu hastalarda negatif kalsiyum dengesi aktif vitamin D metabolitleri kullanılarak önlenir.

KAYNAKLAR

1. Goodman WG, Belis TR, Sakisky IB. In vivo assessments of calcium-regulated parathyroid hormone release in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996; 50: 1834-1844.
2. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl): 130-135.
3. Goguseu J, Duchambon p, Hory B et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-336.

4. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukugawa M, Kurokawa S, Seino Y. Decreased 1.25-dihydroxy vitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436-1442.
5. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphatemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl): 125-129.
6. Drüeka TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 259-272.
7. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl): 29-32.
8. Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K. Ultrasonographic intervention of parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients: a theoretical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl): 125-129.
9. Ambrosioni P, Heuguerot C, Olaizola I et al. Can we use ^{99m}Tc-MIBI in functional studies of the parathyroid gland? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 3): 33-36.
10. Salusky BI. Bone and mineral metabolism in childhood end-stage renal disease. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1531-1550.
11. Zogarioli AM, Zimmer SM, Bowes JM, Hartlay KS. Renal osteodystrophy in CAPD. *Advances in Peritoneal Dialysis* 1995; 11: 132-135.
12. Bro S, Brans L, Olgaard K. Risk/benefit in prophylaxis and treatment of secondary hyperparathyroidism. A comparison of two low calcium peritoneal dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl): 47-49.
13. Rizi E, Passlick J, Lippert J. What is the appropriate dialysate calcium concentration for the dialysis patient? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl): 91-95.
14. Hutchison AJ, Freemont AJ, Boulton HF, Gokal R. Low calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD. A method of controlling hyperphosphatemia whilst minimizing aluminium exposure and hypercalcemia. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1219-1225.
15. Cannella G, Moriero E, Rolla D. Practical guidelines for effective treatment of the osteodystrophic uremic syndrome with intravenous calcitriol. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl): 50-53.

Ailevi Akut ateşle birlikte peritonitli komplikasyonu sonuçlanır. Diğer mesine neden olabilir. Vakalar kriterler ileri hastalığın tanımı üzere iki grupta

Major kriterler

1. Peritonit,
2. AA tipi a
3. Kolşisine

Minor kriterler

1. Rekürren
 2. Erizipel ş
 3. Birinci de
- İki major ve bir major ve

Akut ateşli c yükseklik de tanı kolşisinin, ataklar amiloidoz kompli prognozunu da ol Hacettepe Üniver: genetik yönlerini Saatçi, Aysin Bak Çalışmalarda Nurt

Bu çalışmam: komplikasyonlar, p