

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

54740

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ VE NORMAL ŞAHISLARDA  
VERİLEN ORAL VE İNTRAVENÖZ D VİTAMİNİNE  
PARATİROİD HORMON CEVABI**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Yahya SAĞLIKER

Dr. Hülya TAŞKAPAN

ADANA - 1996

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
SONUÇLAR.....	36
TARTIŞMA.....	56
ÖZET.....	64
KAYNAKLAR.....	65

## GİRİŞ ve AMAÇ

Sekonder hiperparatiroidizm, primer hiperparatiroidizm dışında diğer hastalıklarda gözlenen paratiroid hormonun hipersekresyonu, paratiroid bezlerinde hiperplazi ile karakterize bir durumdur. En sık kronik böbrek yetmezliğinde, kalsiyum malabsorpsiyonunda (rikets, osteomalasi), psödohipoparatiroidizmde, Fankoni sendromunda, renal tübüler asidoziste tanımlanmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda paratiroid bezlerinde hiperplazi hemen daima gözlenmektedir. Volümdeki artma ve bez kitlesi hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Paratiroid bezler normalin 10-50 katına kadar büyüebilmektedir. Paratiroid bezlerinde başlıca iki değişiklik olmaktadır. Hücre sayısı belirgin bir biçimde artmakta ve intrinsek hücresel bir anormallik hiperplastik bezdeki hücrelerin kalsiyumu normal yoldan tanınmasını engellemekte, böylece paratiroid hormon (PTH) düzeylerinin baskılanması için daha yüksek kalsiyum yoğunluğu gerekmektedir. Histolojik olarak bezlerde esas hücre hiperplazisi gözlenmekte, beraberinde oksifil hücrelerde de hiperplazi olabilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinde kompensasyon amacı ile gelişen sekonder hiperparatiroidizm hastalık ilerledikçe ciddi bir problem haline gelmektedir. Sekonder hiperparatiroidizme bağlı uzun dönemdeki komplikasyonların önlenmesi için hiperparatiroidizmin erken tespit ve tedavisi gerekmektedir. Son zamanlarda dokunulmamış (intakt) paratiroid hormonun sensitif ve spesifik ölçümleri ile hastalığın erken dönemlerinde PTH'nın artmaya başladığı gösterilmiştir. Hafif derecede böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda paratiroid hormon değerlerindeki değişiklikler çok az olabilir ve tek bir hormon değerinin ölçülmesi yeterli bilgi vermeyebilir. Bu hastalarda PTH fonksiyonunu dinamik olarak ölçmek gerekmektedir.

Bir çok çalışmada kalsiyum infüzyon testleri kullanılarak normal kişilerde, ileri dönem kronik böbrek hastalarında, böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda paratiroid dinamiği araştırılmıştır. Bu çalışmalarda kronik böbrek yetmezliğinde

paratiroid bezlerinin iyonize kalsiyuma duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir.

Biz bu çalışma ile hafif ve orta derecede kronik böbrek hastalığı olan hastalarda oral kalsiyum ile vitamin D'nin aktif metaboliti olan kalsitriol'ün oral ve intravenöz formlarının paratiroid hormon baskılanmasındaki etkilerini ölçmeyi amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

### Kronik Böbrek Yetmezliği

Değişik nedenlere bağlı olarak nefronların geri dönüşümsüz, genellikle ilerleyici kaybı ile oluşan bir sendromdur(1). Kronik böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedenleri Tablo 1’de gösterilmiştir(2).

Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin En Sık Görülen Nedenleri

---

Glomerülonefritler
Diabetes Mellitus
Hipertansiyon (Nefrosklerozis)
Polikistik Böbrek Hastalığı
İnterstisyel Nefritler
Obstrüktif Üropati
Renal Hipoplazi
Hereditör Hastalıklar

---

Nefron harabiyeti devam ettikçe, fonksiyon gören nefron sayısı azaldıkça, böbrek fonksiyonlarında önemli değişiklikler, bozukluklar ortaya çıkmaktadır (2).

Böbreğin itrah, homeostatik ve kısmen endokrin fonksiyonları, nefron popülasyonunun %90-95’i harap oluncaya kadar etkin adaptasyon mekanizmaları ile sürdürülmeye çalışılmaktadır. Bu adaptasyon mekanizmaları üç grupta incelenebilir(1).

1. Bazı solit maddeler için regülasyon yoktur. Glomerüler filtrasyon azaldıkça bu gruptaki maddelerin serum konsantrasyonlarında orantılı bir artma olmaktadır. Glomerüler filtrasyon azalması ile üre, kreatinin gibi maddelerin total atılımı azalmakta ve serum düzeyleri artmaktadır.

2. Bazı solit maddeler için sınırlı regülasyon vardır. Glomerüler filtrasyon hızı belli bir düzeyin altına indiğinde vücut sıvılarında bu gruba giren solitler birikmektedir. Klasik örnek fosfattır. Nefron harabiyetinin başlaması sonucu artan paratiroid hormon (PTH) sekresyonu ile GFR 20-25 ml/dk altına düşünceye kadar fosfat birikimi olmamaktadır.

3. Sodyum, potasyum, magnezyum gibi solitler ise terminal döneme kadar normale yakın sınırlarda bulunmaktadır. Bu grupta tama yakın regülasyon vardır. Glomerüler filtrasyon hızı ancak %5'lerin altına düştüğünde potasyum ve magnezyum da artmalar olmaktadır (1,2).

#### **Kalsiyum Metabolizması:**

Normal bir erişkinde %98'i hidroksiapatit şeklinde iskelette olmak üzere ortalama 1000-1200 g kalsiyum bulunmaktadır(3). Kemikte bulunan kalsiyumun %1'e yakın kısmı vücut sıvıları ile direkt ilişki halindedir. Kemik dokusu dışındaki kalsiyumun yarısı ekstrasellüler sıvıda ve kalanı da çeşitli dokularda, başlıca iskelet kasında bulunmaktadır. Plazmadaki kalsiyumun %50'si serbest-iyonize kalsiyum, %5'i fosfat, sitrat gibi çeşitli anyonlarla kompleks yapmış olarak, %45'i plazma proteinlerine, özellikle albumine bağlanmış olarak bulunmaktadır. Kalsiyumun plazma proteinlerine bağlanması reversibledir(4).

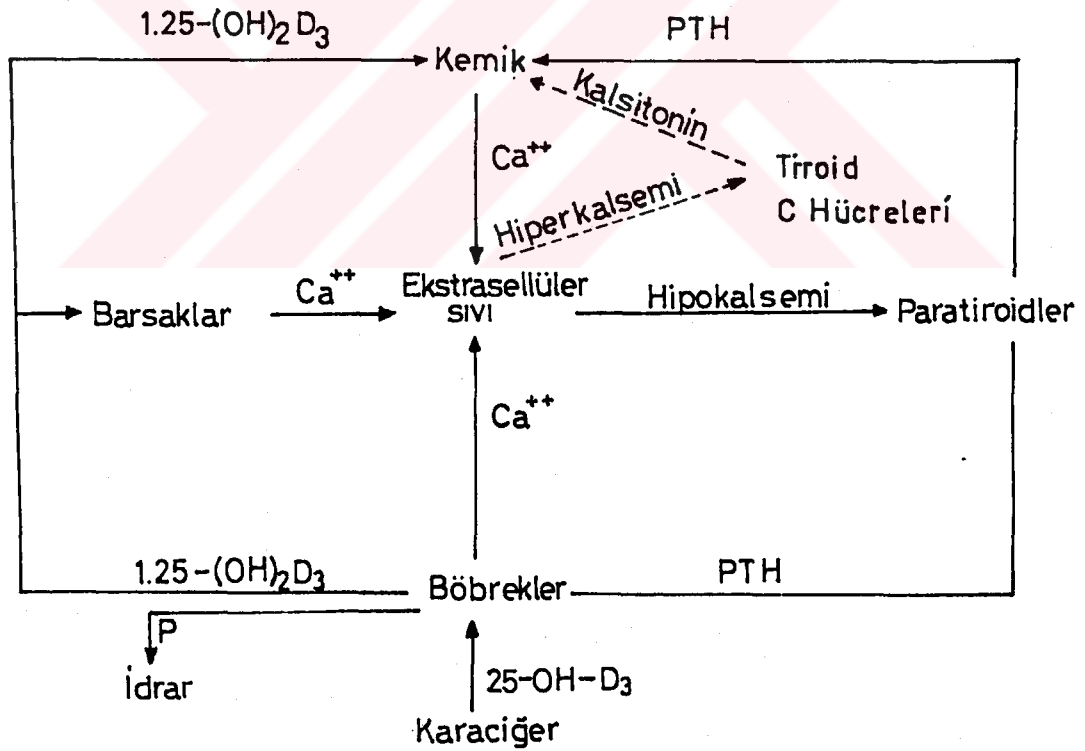
Plazma kalsiyum değerleri 8.4-10.2 mg/dl, 4.2-5.1 mEq/L, 2.1-2.55 mmol/L'dir (3). Bu üç form arasındaki dağılım ekstrasellüler sıvı PH veya protein konsantrasyonu ile değişebilmektedir. Asidozis iyonize kalsiyum düzeylerini arttırmakta, plazma protein konsantrasyonundaki azalma ise total kalsiyum miktarını azaltmaktadır (5).

Kalsiyum homeostazisi başlıca ince bağırsaklar, böbrek, iskelet sistemi, laktasyon sırasında meme bezleri, gebelikte plasenta ve fetüsün de katılımı ile çeşitli hormonlar tarafından düzenlenmektedir. Bu düzenlemede görev alan en önemli hormonlar paratiroid hormon ve vitamin D'dir(3,6,7). Tiroid hormonu, büyüme hormonu, adrenal glukokortikoidler, gonadal steroidler, önemi tam olarak açıklanamamakla birlikte kalsitonin de rol oynamaktadır (8,9). Kalsiyum metabo-

lizmasının hormonal düzenlenmesi şekil 1'de özetlenmiştir.

Bir erişkin besinlerle ortalama 600-1000 mg/gün kalsiyum almaktadır. Günlük net kalsiyum absorpsiyonu ise ortalama 150-300 mg olup, duodenum ve jejunumun üst kısımlarından aktif transport ile sağlanmaktadır. Bu absorpsiyonda majör stimulan vitamin D'dir (10,11), ayrıca büyüme hormonu, barsakların asit ortamı ve diyetdeki proteinin de önemi vardır. Ter ile 15-100 mg/gün, idrarla 50-200 mg/gün, feçes ile 100 mg/gün kalsiyum kaybedilmektedir(6).

İskelet mineralizasyonundaki işlevine ek olarak kalsiyum, kan koagülasyonunda, nöromusküler iletimde, normal tonusun devamında, iskelet ve kardiak kasın eksitabilitesinde önemlidir. Ekzokrin ve endokrin bezlerin glandüler sentez ve sekresyonunda, hücre membranının düzenlenmesinde, permeabilitesinde, özellikle Na-K değişiminde görev almaktadır (3).



Şekil 1. Kalsiyum metabolizmasının hormonal düzenlenmesi

## FOSFOR METABOLİZMASI

Normal bir erişkinde %80-85'i iskelette, %10'u adalelerde olmak üzere ortalama 700-900 g fosfor bulunmaktadır. Kemik mineralizasyonundaki rolüne ilave olarak, fosfat şeklindeki fosfor, çeşitli yapısal ve metabolik fonksiyonlar için gereklidir. İç ve dış hücre membranlarındaki fosfolipidler, enerji muhafazası ve transferinde, yüksek enerjili fosfatlar, endokrin sistemde ikinci haberci olarak (cAMP) ve DNA ile RNA'nın iskeletinde yer almaktadır(12). Normal plazma fosfor konsantrasyonları 4-4.7 mg/dl (0.78-1.5 mmol/L'dir)(3). Ekstrasellüler sıvıdaki fosforun çoğu inorganik, sıklıkla  $H_2PO_4^-$ ,  $HPO_4^{2-}$  şeklinde bulunmaktadır. Bu iki fosfat iyonunun miktarları PH'a bağlı olarak değişkenlik göstermektedir(13). Örneğin PH: 7.4'de  $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^- = 4/1$ 'dir. Kalsiyumun tersine fosforun %85'i serbest, %15'i proteine bağlıdır(14). Plazma fosfor seviyesi karbohidratlı besinlerden sonra, insülinle (intrasellüler fosfat esterlerinin oluşumundan dolayı) ve akut respiratuar alkaloziste geçici olarak düşmektedir. Fosfor homeostazisi başlıca 3 organ tarafından düzenlenmektedir: 1)İnce barsaklar 2)Böbrekler 3)Depo görevi gören iskelettir (15).

Günde yaklaşık olarak 1000 mg fosfor diyet ile alınmaktadır. Bunun %70-90'ı aktif transport ile absorbe edilir. Fosfat hemen hemen tüm yiyeceklerde bulunmakla birlikte, çoğu süt ve süt ürünlerinden temin edilmektedir. Diyetteki kalsiyum içeriğinin azalması, barsak içeriğinin asiditesinin artması fosfat absorpsiyonunun artmasına neden olmaktadır(13). Fosfatın barsaktan absorpsiyonu vitamin D ve büyüme hormonu ile arttırılmaktadır. PTH'nın, fosfatın intestinal absorpsiyonu üzerindeki etkisi, indirekt olarak vitamin D metabolizmasına etkisinden dolayıdır(3). Proteine bağlı olmayan fraksiyon daha fazla olduğu için, plazma fosfatının önemli bir kısmı glomerüllerden filtre edilmektedir. Filtrasyonu takiben %70-90'lık bölüm özellikle proksimal tubuluslerden olmak üzere aktif olarak reabsorbe edilir. Paratiroid hormon fosfatın böbrekten tübüler reabsorpsiyonunu inhibe etmekte; Vit D, büyüme hormonu, hipokalsemi ise reabsorpsiyonu arttırmaktadır(16).



## PARATIROID HORMON METABOLİZMASI

Paratiroid bezlerinden salgılanan, tek zincir halinde dizilmiş, 84 aminoasitten oluşan, 9500 molekül ağırlığında lineer bir polipeptittir(17). Aminoasit dizilişi türden türe farklılık göstermektedir. Vitamin D ile birlikte extrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyumun ana düzenleyicisi olan paratiroid hormon, paratiroid bezlerinde önce 115 aminoasitli bir prekürsör olan preproparatiroid hormon olarak sentez edilmekte; daha sonra 84 aminoasit içeren son halini almaktadır(18). Paratiroid bezleri dışında overler, böbrekler, akciğerler gibi bazı organların malign tümörlerinde de paratiroid hormon benzeri polipeptitler salgılanmaktadır. Paratiroid hormon, hücrede salgı granülleri içinde ve serbest şekilde bulunmaktadır(19).

Paratiroid hormon sekresyonu, başlıca ekstrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonu ile düzenlenmektedir. Kalsiyumun hormon sekresyonu üzerindeki etkisi dakikalar içerisinde gelişmekte; kalsiyumun düşüklüğü, sekresyon ve salınımı arttırmaktadır. Kalsiyum yüksekliğinin ise sentez edilmiş hormonun hücre içi yıkımına ve biyolojik olarak inaktif fragmentlerin salınımına yol açtığını gösteren bulgular elde edilmiştir(8,20,21,22). Hiperfosfatemi, hipermagnesemi PTH salınımını arttırmakta(19), Vitamin D ise, hem serum kalsiyumunu arttırmak yoluyla hem de paratiroid bezlerindeki Vitamin D reseptörleri aracılığı ile sentez ve salınımını azaltmaktadır(9,23,24).

Kanda en azından 3 ve daha fazla paratiroid hormon formu olduğu ve herbirinin farklı fizyolojisinin olduğu bilinmektedir (3).

Bezden salgılanan 84 aminoasit içeren dokunulmamış (intakt) paratiroid hormon ve 27-34 aminoasit içeren aminoterminal fragmentler biyolojik olarak aktiftir, bu molekül grubunu içermeyen fragmentler inaktiftir. Immunoreaktif paratiroid hormonun %5-25'ini aktif hormon %75-90'ını inaktif karboksi uçlu fragmentler oluşturmaktadır(25).

Dokunulmamış (intakt) paratiroid hormon plazmadan hızla başlıca karaciğer ve böbrekte periferik metabolizma ile temizlenmektedir. Yarılanma süresi 10 dakikadan azdır. Az miktarda hormon ise değiştirilmeden idrarla atılmaktadır (17,25,26).

Karboksi uçlu fragmentler ise sirkülasyondan sadece glomerüler filtrasyon ile uzaklaştırmakta ve yarılanma ömürleri saatlerle belirtilecek kadar uzundur (17,25,26). Şekil 2 de PTH sekresyonu metabolizması ve klirensi gösterilmiştir.

Paratiroid hormon, direkt olarak böbrek ve kemik üzerine, indirekt olarak bağırsaklar üzerine serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunu düzenlemek üzere etki yapar. Kemikte, böbrekte, hedef organlarda spesifik reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Böbreğin paratiroid hormona ilk cevabı cAMP'de artma olmasıdır (27). PTH etkisi ile böbrekten fosfat ve bikarbonat atılımı, glomeruler filtreden kalsiyum ve magnezyum geri alınımı böbrekte  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün sentezinde anahtar rol oynayan  $1\alpha$  hidroksilaz enziminin aktivitesi de artmaktadır(3).

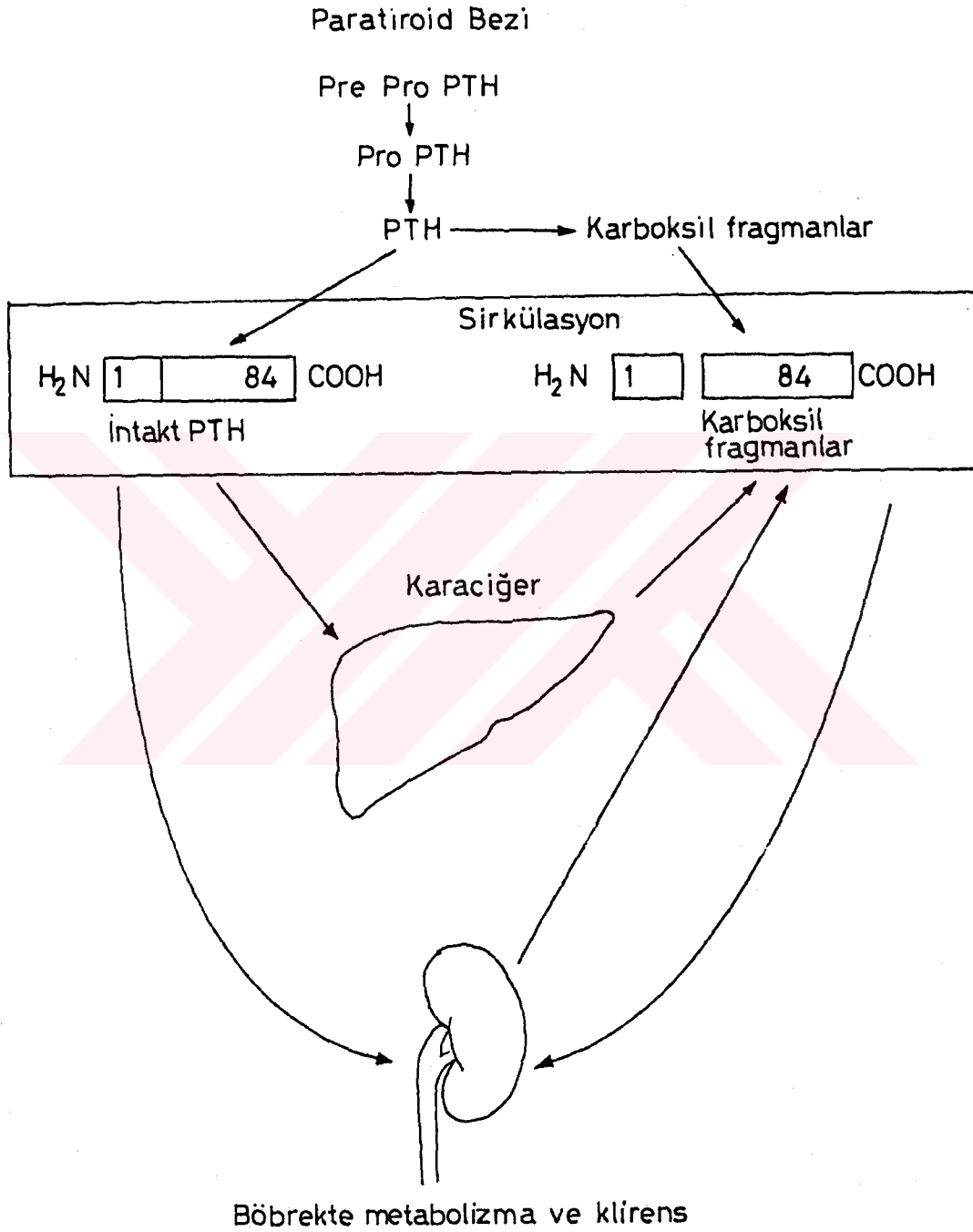
Paratiroid hormon, kemikte osteoblastların ve osteoklastların sayısını ve aktivitesini arttırarak kemikte yeniden şekillenme (remodelling) olayında bir aktivatör olarak görev almaktadır. Aynı zamanda kan kemik bariyerinde kalsiyum akışının sağlanmasında da bir düzenleyicidir (18).

## VİTAMİN D METABOLİZMASI

Yapı ve oluşumları yönünden benzer, kaynakları bakımından farklı 2 türlü D vitamini vardır(28).

Ön vitamin olarak bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde besinler içinde alınan kalsiferol ( $\text{D}_2$ ), ciltte ultraviyole ışınlarının katalizlediği bir reaksiyonla ergosterolden kalsiferole (ergokalsiferole) dönüşerek oluşmaktadır(29).

Kolekalsiferol ( $\text{D}_3$ ) ise, ultraviyole ışınlarının katalizlediği bir reaksiyon ile deride 7 dehidrokolesterolden sentez edilmektedir. Kolekalsiferol  $\text{D}_3$  ve kalsiferol  $\text{D}_2$  karaciğerde 25. karbon atomuna hidroksi kökü olarak 25 hidroksi vitamin D haline geçmekte ve böbrekte  $1\alpha$  hidroksilaz enzimi yardımıyla 1. karbon atomuna da hidroksi kökü olarak aktif form olan  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e dönüşmektedir(29).  $1\alpha$  hidroksilasyon basamağı hız kısıtlayıcı basamağı oluşturmakta ve çeşitli düzenleyici faktörlerden etkilenmektedir. Bu basamakta başlıca düzenleyiciler paratiroid hormon,  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'dür(28). Paratiroid hormon direkt olarak böbrek hücrelerinde



Şekil 2. PTH'nın Sekresyonu, Metabolizması ve Klerensi

1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini uyarmakta, 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ise bu enzimi son ürün inhibisyonu olayı ile inhibe etmektedir. Fosfat direkt olarak 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimini inhibe etmekte(30), hipokalsemi hem direkt etkisiyle, hem de PTH aracılığı ile 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oluşumunu arttırmaktadır. Yine büyüme hormonu ve prolaktin de 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini arttırmaktadır(19). Hipotiroidizmde 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> değerinde artma, hipertiroidizmde ise azalma gözlenmektedir(2).

25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> böbrekte kısmen 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşmektedir. Diğer metabolitler 25,26(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25,26(OH)<sub>3</sub>D ve 25(OH)<sub>2</sub>26,23 laktondur (19).

D vitaminine ait özel reseptörler bağırsak epiteli, böbrek tübülüs hücreleri, kemik hücreleri, meme, hipofiz, gonadlar, beyin hücreleri, monositler ve aktive T lenfositler üzerinde gösterilmiştir. D vitamini, hedef hücre nükleusunda özel genleri aktive etmekte, özel mRNA sentezini arttırarak bazı proteinlerin (barsakta kalsiyum bağlayıcı protein gibi) ve enzimlerin sentezini arttırmaktadır (30).

D vitamini barsaktan kalsiyum, fosfat, daha az oranda da magnezyum absorpsiyonunu arttırmaktadır. Kalbindin olarak bilinen kalsiyum bağlayıcı proteini çoğaltarak kalsiyum transportunu ve absorpsiyonunu artırır(31).

D vitamini kemiğin ekstrasellüler sıvısındaki kalsiyum ve fosfat düzeylerini yükseltmekte, daha önce oluşmuş kemik dokusunda, dokunun rezorpsiyonunu arttırıp, kalsiyum mobilizasyonuna neden olmaktadır. Kemik dokusu bir taraftan yıkılırken, bir taraftan yeniden oluşmaktadır (Remodeling) (28). Osteoblastlarda ve osteoklastların prekürsörü olan kanda dolaşan monositlerde vitamin D'ye ait reseptörler gösterilmiştir(30).

Vitamin D, paratiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri aktive ederek paratiroid hormon gen transkripsiyonunun ve prepro PTH mesenger RNA sentezinin inhibisyonuna neden olmaktadır. Paratiroid hücre kültürlerinde ve cDNA klonlarında 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> prepro PTH mRNA değerlerini geri dönüşümlü olarak doz-cevap ilişkisi ile azalttığı gösterilmiştir (28,32).

D vitamini hematopoietik ana hücrelerin farklılaşması ve olgunlaşması

üzerinde de rol oynamaktadır. Hücre kültürlerinde promyelositlerin, monositlerin farklılaşmasını stimüle ettiği gösterilmiştir(2). Vitamin D metabolizması Şekil 3’de gösterilmiştir.

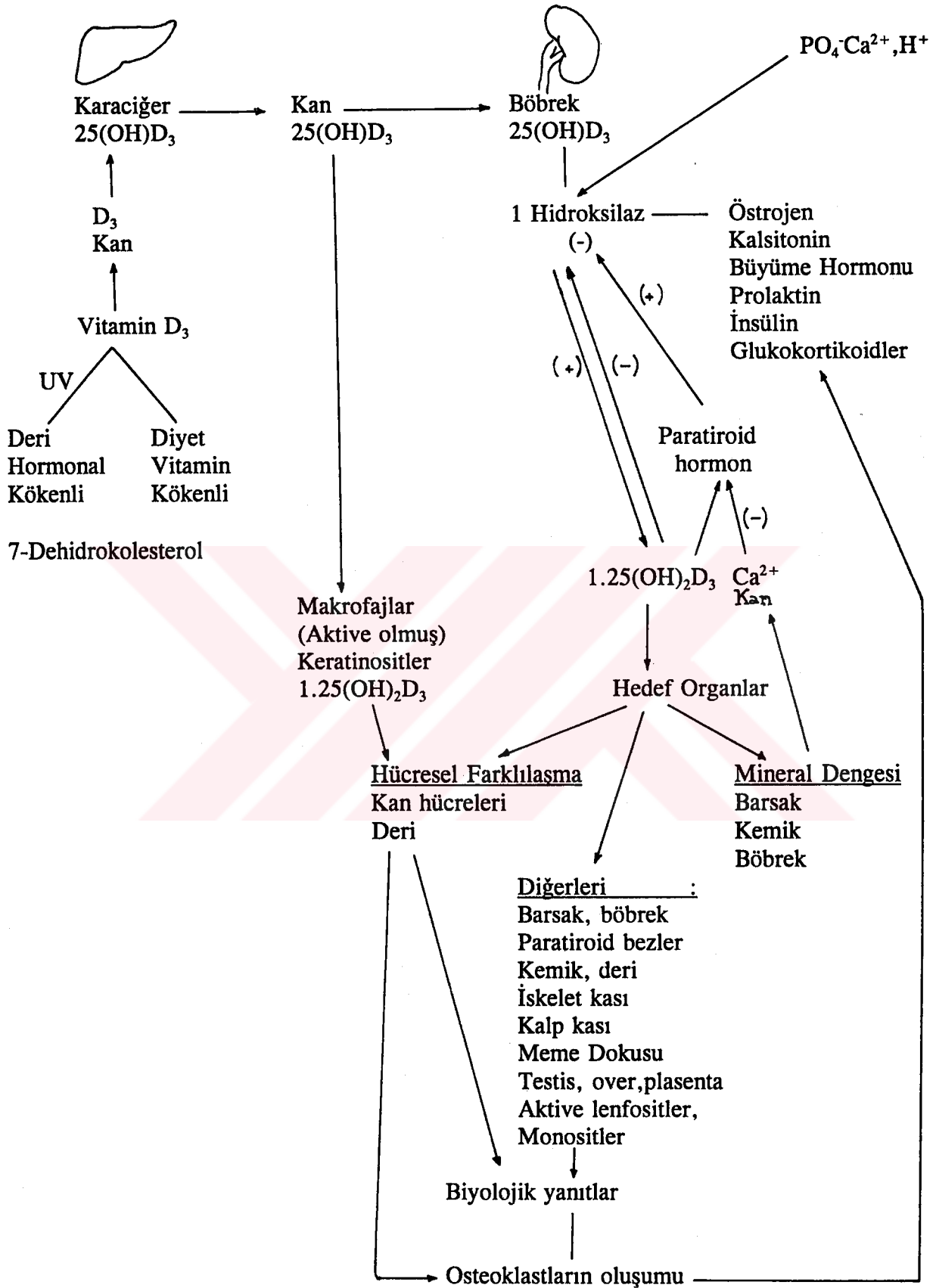
## SEKONDER HİPERPARATIROIDİZM

### Patogenezi:

### Fosfat Retansiyonu:

Fosfat dengesinin sekonder hiperparatiroidizmin oluşması ve önlenmesi üzerinde önemli olduğu bilinmektedir. Fosfat retansiyonu, paratiroid bezi üzerindeki etkisini ekstrasellüler sıvıda iyonize kalsiyum düzeyini düşürerek, aktif vitamin D metaboliti olan  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ’ün böbrekte sentezini azaltarak yapmaktadır. Ayrıca fosfatın direkt olarak kemik üzerine etki ederek iskeletten kalsiyum mobilizasyonunu azalttığı bilinmektedir(25). Kronik böbrek hastalarında nefronların progresif kaybına rağmen, sağlam kalan nefronların fosfat atılımını arttırması nedeniyle glomerüler filtrasyon hızı(GFR) %20-25’in altına düşmeden serum fosfat düzeylerinde yükselme gözlenmemektedir. Birçok çalışmada erken dönem kronik böbrek hastalarında serum fosfor değerlerinin normal hatta düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir(33). Erken dönem kronik böbrek hastalarında her yemekten sonra geçici hiperfosfatemi olduğu ve bunun da  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretiminde azalma ile sonuçlandığı ileri sürülmüş ancak kanıtlanamamıştır(34). Fosfat alınımlı kısıtlandığında  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ’de artma, PTH düzeyinde ise düşme olduğu gösterilmiştir(35,36,37).

Erken dönem kronik böbrek hastalarında intrasellüler fosfat retansiyonu olduğu ve böbrek kortikal hücrelerinde biriken intrasellüler fosfatın  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ’ün böbrekte hidrosilasyonunda görev alan  $1\alpha$  hidrosilaz enzimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Dokuda  $300 \mu\text{g}/\text{gr}$  altında fosfor değeri major metabolit olarak  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimine,  $400 \mu\text{g}/\text{gr}$  üzerinde fosfor değerlerinin ise daha çok  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimine neden olduğu gösterilmiştir(34).



Şekil 3. Vitamin D metabolizması

### **Vitamin D Metabolizmasında Değişiklikler:**

Vitamin D, paratiroid hormon sentez ve sekresyonunda direkt etkiye sahiptir(30).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  biyosentez kapasitesi böbrek parankimasının progresif yıkımı ile azalmaktadır(38). Böbrek kitlesi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretiminde düşmeye neden olabilecek kadar azalmasa bile fosfatın intrasellüler ve/veya extrasellüler retansiyonu bu sentezi inhibe etmektedir(35).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün azalması kalsiyumun aktif intestinal absorpsiyonunda azalmaya ve PTH'ya kalsemik cevapta bozulmaya neden olmaktadır(39,40). Vitamin D eksikliği PTH'nın sentez ve sekresyonunun artışına katkıda bulunmaktadır(41). Bu hem PTH'nın  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimini artırmak üzere salgılanmasından hem de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün PTH üzerindeki inhibitör etkisinin kalkmasındandır(42). Erken dönem kronik böbrek hastalarında vitamin D'nin hedef organlarda aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir(23,43).

### **Hipokalsemi:**

Daha önceleri geçici ve sürekli hipokalseminin sekonder hiperparatiroidi gelişmesinde ana faktör olduğu kabul edilirdi. Çeşitli çalışmalar bu yaklaşımı değiştirmiştir(44).

Normal paratiroid bezi ile kıyaslandığında, sekonder hiperparatiroidi durumunda paratiroid bezi kalsiyum ile inhibisyona daha az duyarlıdır. Kronik böbrek hastalarında paratiroid hormonunun anormal sekresyonunun baskılanması için daha yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum gerektiği gösterilmiştir(45).

### **Paratiroid Aktivitesine İskelet Rezistansı:**

Paratiroid hormonun kalsiyum mobilizasyonuna iskelet rezistansı kronik böbrek yetmezliğinde hiperparatiroidi gelişmesinde diğer bir nedendir. Üremide kemikten kalsiyumu mobilize etmek için daha fazla PTH'a gerek olduğu bilinmektedir. PTH'ya rezistans, hormon reseptörlerinin düzenlenmesinde bozukluk,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  değerlerinde azalma, bazı toksik materyalin retansiyonu gibi faktörlere bağlanmaktadır (46,47).

### **Paratiroid Hormon Metabolizmasındaki Değişiklikler:**

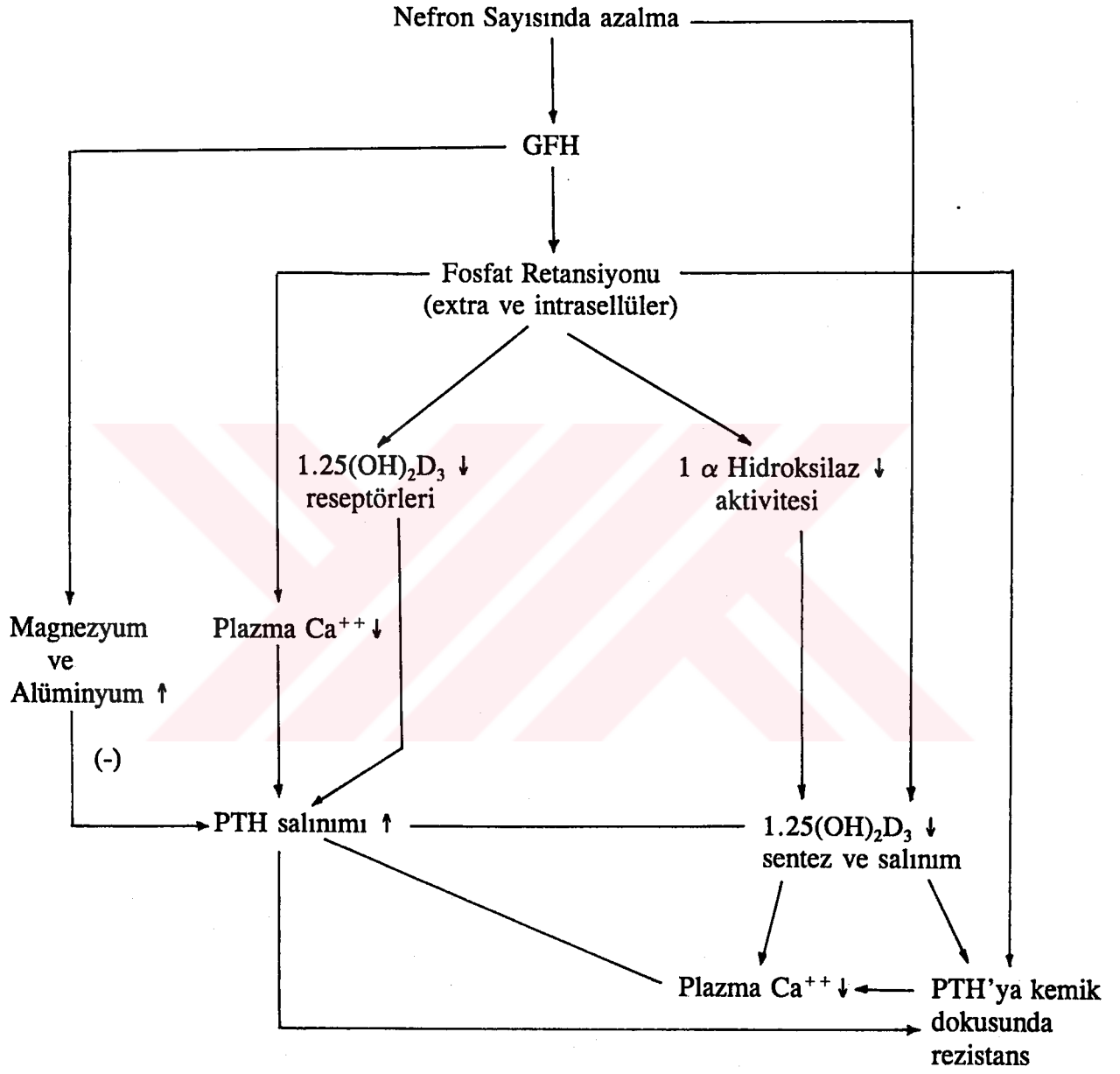
Böbrek fonksiyonlarının azalması ile paratiroid hormon metabolizmasında değişiklikler olmaktadır. Dokunulmamış (intakt) paratiroid hormon, plazmadan başlıca karaciğer ve böbrekte metabolize olarak hızlı bir şekilde temizlenmekte (yarılanma zamanı < 10 dk), inaktif fragmentler ise (karboksi uçlu fragmentler) başlıca glomeruler filtrasyon ile uzaklaştırılmaktadır(17,20,26). Böbrek fonksiyonlarının kaybı 1 saatten az olan fragment yarı ömrünü son dönem böbrek hastalarında günlere kadar uzatabilmektedir(48,49). Sekonder hiperparatiroidizmin patogenezi şekil 4'de özetlenmiştir.

### **KLİNİK VE PATOLOJİK BULGULAR**

Kronik böbrek yetmezliğinde başlıca hormonal bozukluklardan biri de sekonder hiperparatiroidizmdir. PTH'nın üremik sendrom gelişmesinde önemli bir üremik toksin olduğu gösterilmiştir(50). Son zamanlarda böbrek, kemik, kalp, beyin, dalak, aorta, ileum, iskelet kasları, akciğer gibi organlarda PTH ve paratiroid hormon ile ilgili protein reseptörleri için mRNA varlığı gösterilmiştir. Birçok organda PTH aktivitesine ait fizyolojik ve moleküler bulgular saptanmıştır(19). Kronik böbrek yetmezliğinde paratiroid hormonun kronik olarak artması ile vücut fonksiyonlarında yaygın etkilenmeler olması şaşırtıcı değildir.

PTH'nın sitozolik kalsiyumda akut yükselmeye yol açtığı pankreas adacık hücrelerinde, timositlerde, kardiyak miyositlerde, karaciğer hücrelerinde, yağ hücrelerinde, böbrek hücrelerinde(51), osteoblastlarda gösterilmiştir(52). Bu etki PTH reseptörleri aracılığı ile ve tüm hücrelerde aynı değildir. PTH, bu hücrelerde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını aktive etmekte ve bu etki verapamil, nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ile önlenmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinde PTH etkisiyle beyin sinaptosomlarında, pankreas adacık hücrelerinde, kardiyak miyositlerde, timositlerde, B hücrelerinde, T hücrelerinde, lökositlerde, trombositlerde kalsiyum artışı saptanmaktadır. Bu hücrelerde  $Ca^{+2}$  iyonu artışı paratiroidektomi, kalsiyum kanal blokerleri (verapamil) ile önlenmektedir(50).





Şekil 4. Sekonder hiperparatiroidizmin patogenezisi

Hücre  $Ca^{+2}$  üzerine etkisine ilave olarak, hormonun aşırı artışı hücre membranının fosfolipit içeriğini etkileyebilmekte ve membran akışkanlığında, iyon permeabilitesinde, agonist reseptör ilişkisinde bozukluklar ortaya çıkarmaktadır. PTH'nın insan eritrositlerinde fosfolipit içeriğini değiştirdiği çalışmalar ile gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda beyin sinaptosomlarında, uzun süreli yüksek PTH düzeyleri ile fosfotidil gliserin, fosfotidil etanolamin, fosfotidil inositol, fosfolipit içeriğinde azalma saptanmıştır(50).

### **PTH'NIN SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Birçok deneysel ve klinik araştırmada PTH'nın nörotoksik etki gösterdiği gösterilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği ve PTH düzeyleri yüksek bulunan hastalarda ve köpek çalışmalarında beyinde ve periferal sinirlerde kalsiyum içeriğinin arttığı, elektroensefalogramda yavaşlama, motor sinir iletim velositesinde uzama olduğu gösterilmiştir. Paratiroidektomi sonrası veya  $1,25(OH)_2D_3$  tedavisi ile PTH düzeyleri normale çekildiğinde bu bulguların iyileştiği gözlenmiştir(50). Sıçanlarda yapılan bazı deneysel çalışmalarda akut ve kronik böbrek yetmezliğinde beyin sinaptosomlarında kalsiyum birikimi saptanmıştır(52). Sinaptosomlarda fosfolipidlerde, fosfotidil inositolde, fosfotidil gliserinde, fosfotidil etanolaminde ve ATP'de azalma,  $Na^+-K^+ATPase$  ve  $Ca^{+2}-ATPase$  aktivitesinde bozulma, norepinefrinin alınıp ve salınımında azalma, tirozin hidroksilazın  $V_{max}$  değerinde azalma, kolin kinaz aktivitesinde azalma, monoaminooksidaz  $K_m$  değerinde artma gözlenmiştir(53). Bu bozukluklar kronik böbrek yetmezlikli sıçanlarda paratiroidektomi veya verapamil tedavisi ile önlenilebilmiştir (50).

Bu bulgular sekonder hiperparatiroidizm ile sinir sistemindeki metabolik ve fonksiyonel bozukluklar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

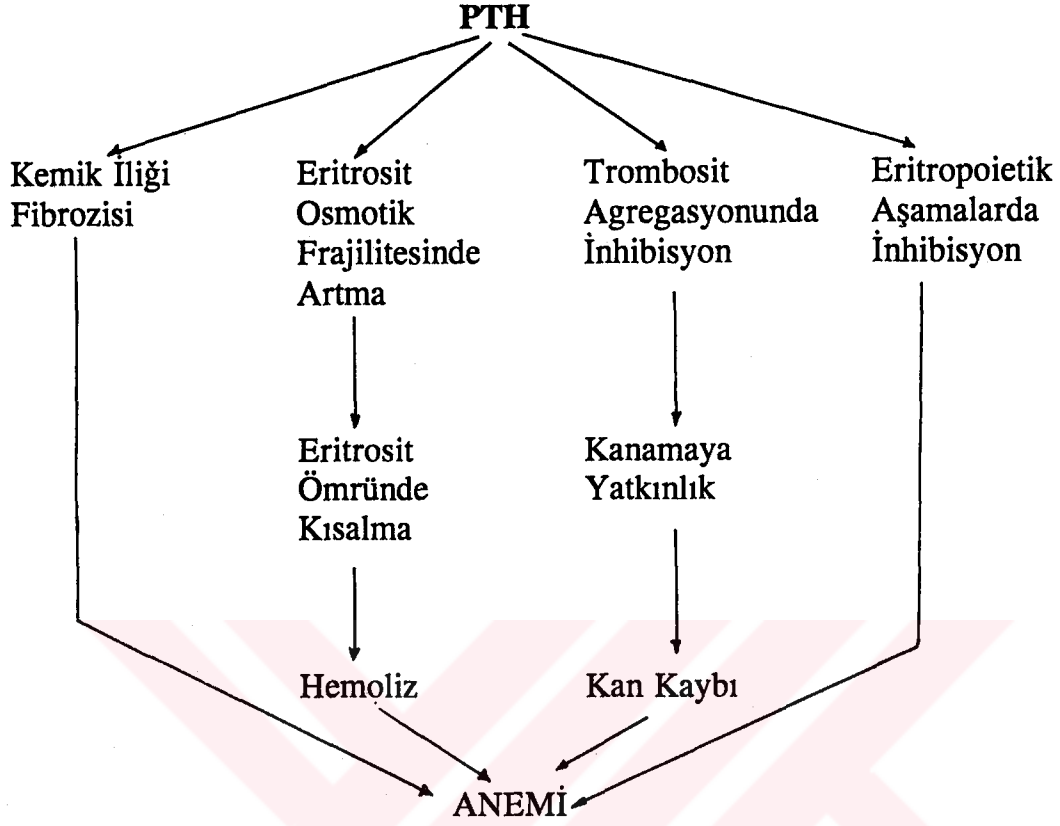
## **LÖKOSİT FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Üremik hastalar enfeksiyon hastalıklarına yatkındır. Burada lökosit fonksiyonlarındaki defekt de rol oynamaktadır. Üremik hastalarda polimorfonükleer lökositlerde (PMNL) migrasyon bozulmuştur. Fagositozda ve bakterisidal aktivitede defekt vardır(54). Çalışmalarda PMNL'lerin dokunulmamış (intakt) PTH'ya maruz kalmaları ile elastaz salınımında artma ve migrasyonda bozukluk olduğu görülmüştür. PTH etkisiyle PMNL'de glukoz alımı, glikojen içeriğinde azalma olmaktadır. İnsanlarda ve sıçanlarda yapılan çalışmalarda PTH'nın PMNL'de oksijen kullanımını bozduğu, azalttığı gösterilmiştir(52,54). Kronik böbrek yetmezliğinde hücrel ve humoral immüitenin bozulmasında PTH'nın da rol oynadığı bildirilmiştir(50).

## **ERİTROSİTLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen anemi etiyolojisinde PTH'nın da rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Sekonder hiperparatiroidizm gelişmiş diyaliz hastalarında subtotal paratiroidektomiden sonra hematokrit ve retikülosit sayısında artma, kan transfüzyonu gereksiniminde azalma olduğu bilinmektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tedavisi ile paratiroid aktivitesinde baskılanma ile hemoglobinde anlamlı yükselme gözlenmiştir. PTH'nın artması ile eritropoiezis inhibe olmaktadır. Eritrositler, PTH için hedef organ durumundadır. PTH artışı eritrosit Ca<sup>+2</sup>-ATPase aktivitesinde bozukluk yaparak, eritrosit sitoiskeletal spektrin aktin etkileşimini bozarak eritrosit osmotik frajilitesini arttırmakta ve eritrosit fosfolipid içeriğini değiştirmektedir(55). Ayrıca PTH'nın aşırı artması kemik iliğinde fibrozise neden olabilmektedir. Tüm bu faktörler anemiye katkıda bulunmaktadır (50).

Şekil 5'de PTH'nın anemi gelişmesindeki katkıları özetlenmiştir (54).



Şekil 5. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Anemide Paratiroid Hormonunun Rolü

### TROMBOSİT FONKSİYONUNA ETKİLERİ

Kronik Böbrek Yetmezliğinde kanama diyatezleri sık görülmektedir. Bu anormallikte birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlardan biri de trombosit agregasyonundaki bozukluktur. Dokunulmamış(intakt) PTH'nın trombosit agregasyonunu bozduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (50).

### PTH'NİN MİYOKARD ÜZERİNE ETKİLERİ

Klinik ve deneysel çalışmalarda, sekonder hiperparatiroidizmin kalpte, sol ventrikül kavitesinde genişleme, miyokardiyal kontraktilitede azalma, sol ventrikül posterior duvarında kalınlaşma yaptığı, konjestif miyopati gelişmesinde önemli rol

oynadığı gösterilmiştir (50).

Sekonder hiperparatiroidizm gelişmiş diyaliz hastalarında paratiroidektomiye takiben kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, kardiyak indekste, sol ventrikül ejeksiyonunda artma olmaktadır. Paratiroid hormon artması ile miyokard hücrelerinde mitokondriyal respirasyonda, oksidatif fosforilasyonda azalma olmaktadır. İnorganik fosfat, kreatin fosfat ve ATP azalmaktadır. Böylece miyokardiyal enerji üretimi, transferi, kullanımı, kardiyak indeks bozulmaktadır. Miyokardiumda enerji üretiminde yağ asitleri de önemlidir. PTH'nın artması ile yağ asitlerinin oksidasyonu bozulmakta ve bu olay miyokardiyal disfonksiyona katkıda bulunmaktadır. Miyopati gelişmesine katkıda bulunan diğer bir faktör de kalpte kalsiyum birikiminin olmasıdır (50,56).

#### **Paratiroid Hormon ve Vasküler Reaktivite**

Paratiroid hormon bir vazodilatör olarak bilinmektedir (57). Hipotansif etki göstermektedir. Bu olayda olası mekanizmanın vazodilatör prostoglandinler üzerinden olduğu gösterilmiştir. Dokunulmamış (intakt) PTH ve aminoterminal (1,34) paratiroid hormonun bolus şeklinde enjeksiyonu ile ortalama arteriyel basınçta azalma yaptığı ve bu etkinin norepinefrin, anjiyotensin II ile antagonize edilebildiği yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Dokunulmamış(intakt) PTH ve aminoterminal(1,34) paratiroid hormon enjeksiyonunu takiben idrarda 6 keto PGF $1\alpha$  atılımı artmaktadır. Bu veri PTH'nın kan damarlarında prostoglandin üretimini arttırması hipotezini ortaya çıkarmıştır.

Sekonder hiperparatiroidizm gelişmiş olgularda norepinefrinin pressör etkisine yanıtta azalma olduğu ve kronik böbrek yetmezliğinde görülen otonom sinir sistemi disfonksiyonunda PTH'nın büyük rolü olduğu gösterilmiştir (50).

#### **KARBONHİDRAT VE LİPİD METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

Üremide glukoz metabolizmasında anormallikler gözlenmektedir. Bu, pankreas hücrelerinden insülin salınımında bozulma, periferde insülin aktivitesine

direnç gelişmesindedir. PTH'nın kronik olarak artışı pankreas hücrelerinden insülin salınımını azaltmaktadır (50).

Kronik böbrek yetmezliğinde hiperlipidemi sıklıkla tespit edilmektedir. Karaciğerde trigliseritten zengin lipoproteinlerin üretiminin artması ve periferel dokudan uzaklaştırılmasında bozukluk gelişmesi suçlanmıştır. Deneysel ve klinik çalışmalarda paratiroid hormonun lipid metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir (52).

### **KEMİK DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİ**

Kronik böbrek yetmezliğinde kemikte görülen değişiklikler başlıca 3 grupta incelenebilir:

1. Predominant hiperparatiroid kemik hastalığı

2. Düşük gelişim (turnover) seyirli üremik osteodistrofi (osteomalasik ve adinamik kemik hastalığı),

3. Miks tip üremik osteodistrofi.

Alüminyuma bağlı kemik değişiklikleri bu 3 grupta değişen derecelerde görülebilir.

#### **1. Predominant Hiperparatiroid Kemik Hastalığı:**

Kemik biyopsilerinde kemikte PTH aktivitesinde artma bulguları ile mineralizasyon defektleri gözlenmektedir. Kemik gelişim seyrinde (turnoverinde) artma ile karakterizedir. Osteoid yüzey ve volümü, osteoblast ve osteoklast sayısı artmaktadır (58,59,60). Trabeküller düzensizleşmekte, anormal yeniden şekillenme (remodelling) bölgeleri görülmektedir. Kemik hücreleri anormal olarak artmakta, irregüler şekillerde, anormal yerleşimde izlenmektedir. Büyüyen osteoklastlar belirgin nükleollü, multipl nükleus içermektedir. Osteoblastlar küboidal şekillerini kaybedip, poligonal iş şeklini almaktadır. Nükleus polaritesini kaybetmektedir. Rezorpsiyon kavimleri derin ve irregüler ve sıklıkla trabekülleri disseke etmektedir. Kollajenin aşırı üretimi, osteoid yüzeyde ve volümde artmaya, osteoid tabakasında

kalınlaşmaya neden olmaktadır. Kollajen fiberleri kemik yüzeyine, kemik iliği ile osteoblastlar arasına birikmekte ve kemik iliği ve peritrabeküler fibrozise neden olmaktadır (61).

## **2.Düşük Gelişen Seyirli (Turnover) Üremik Osteodistrofi:**

Bu grubun histolojik görünümünde aktif yeniden şekillenme (remodeling) bölgesinde azalma gözlenmektedir. Patogeneizde çoğu zaman alüminyum birikimi suçlanmakla birlikte, altta yatan hastalık ve medikasyonların da katkısı olabileceği bildirilmiştir (62).

Kronik diyaliz tedavisinde olan hastaların yaklaşık olarak %5-25'inde bu histolojik tip gözlenmektedir. Diyaliz öncesi dönemde nadiren tespit edilebilir. Osteoblast-osteoklast sayısında, kemik formasyonunda ve mineralizasyonunda belirgin azalma gözlenmektedir. Kemik yapısı lamellerdir ve peritrabeküler fibrozis nadiren görülür. Mineralizasyon yüzeyi azalmakta ve sadece tek ince bir tetrasiklin tabakası tespit edilmektedir. Bu bulgular osteoblastik aktivitede azalmayı yansıtır. Osteoblast sayısında ve/veya aktivitesinde azalmaya göre 2 histolojik subgrup tanımlanmıştır(60,61).

Mineralizasyonda azalma, kemik oluşumunda azalmaya eşlik ediyorsa bu "adinamik üremik kemik hastalığı" ile sonuçlanır. Adinamik üremik kemik hastalığında, kemik volumu sıklıkla azalmıştır (59,60,61). "Düşük gelişim seyirli (turnover) osteomalazi" ise mineralize olmayan matriks birikimi şeklinde görülmektedir. Total kemik volümü değişebilir, mineralize kemik volümü hemen daima düşüktür. Osteomalazik kemik, deformitelere açıktır ve her iki tip kırık gelişimine yatkındır (61,63).

## **3.Miks Üremik Osteodistrofi:**

Bu tip kemik hastalığı başlıca sekonder hiperparatiroidizm, defektif mineralizasyon ve/veya azalmış kemik mineralizasyonu ile birlikte dir. Bu form diyaliz hastalarının %45-80'inde ve son dönem böbrek hastalarının çoğunda görülür.

Osteoklast sayısı genellikle artar. Yemiden şekillenme (remodeling) bölgeleri artmış sayıdadır ve heterojendir (61).

### **Alüminyum Kemik Hastalığı:**

Kronik böbrek hastalarının yarısında kemikte alüminyum depolanması tespit edilmektedir. Düşük turnover kemik hastalığı olan hastaların yaklaşık olarak %90'ında alüminyum depolanması gözlenmektedir. Bu tip osteodistrofi çoğunlukla sonunda alüminyum kemik hastalığı ile sonuçlanmaktadır. Alüminyum depolanması miks üremik osteodistrofili hastaların yaklaşık olarak yarısında, predominant hiperparatiroid kemik hastalığı olanların %10-15'inde görülmektedir (62).

Alüminyum birikiminin mineral metabolizması üzerinde birkaç etkisi tanımlanmıştır. Alüminyum PTH sekresyonunu azaltmaktadır. Plazma PTH değerleri ile kemik alüminyum içeriği arasında, plazma alüminyum değerleri ve paratiroid bez ağırlığı arasında ters ilişki vardır. Serum PTH düzeylerinin yükselmesi ile kemikte alüminyum alımının arttığı gösterilmiştir. Ağır hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığında, osteomalaziye göre kemik içeriğinde daha yüksek oranda alüminyum içeriği tespit edilmektedir.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  alımı serum alüminyum değerlerini artırmaktadır. Alüminyumun ise serum  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  değerlerini azalttığına, kemik hücrelerinde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  etkisini engellediğine dair bulgular vardır. Deferoxamine tedavisinden sonra alüminyumun uzaklaştırılması ile kalsitriol düzeylerinde artma gözlenmektedir (62). PTH ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üzerindeki direk etkisi dışında alüminyum, kristal büyüme ve matürasyonunu da etkilemektedir. Alkalen fosfataz, asit fosfataz, asetilkolinesteraz, heksokinaz, kalmodülin aktivitesini de bozmaktadır (61,62).

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar sekonder hiperparatiroidizm yönünden klinik olarak nadiren semptomatiktir (61).

Hastalarda proksimal bölgelerde kas güçsüzlüğü yakınmaları olabilir(64). Plazma kas enzimleri, kreatin fosfokinaz, transaminazlar genellikle normaldir. EMG'de spesifik bir değişiklik bulunmaz (2).



Yumuşak doku ve vasküler kalsifikasyonlar, ortopedik, iskelete ait problemlerden daha önce ortaya çıkmaktadır. Klinik ve radyolojik olarak yumuşak doku kalsifikasyonları tespit edilebilir (65). Bu iskelet dışı kalsifikasyonlar arterlerde (vasküler kalsifikasyon), gözde (oküler kalsifikasyon), viseral organlarda (viseral kalsifikasyon), eklemlerin etrafında (periartiküler kalsifikasyon) ve deride (kutanöz kalsifikasyon) görülebilir (66).

**Vasküler kalsifikasyonlar:** Bu anormallik öncelikle radyografik çalışmalarda tespit edilebilir. Arterlerin media ve internal elastik membranında kalsiyum depolanması vardır. Damar lümeni genellikle tutulmaz. Medial kalsifikasyon sıklıkla ilk olarak A-Dorsalis pedis'de görülür ama her arteri tutabilir(66).

**Oküler kalsifikasyon:** Bu tip kalsifikasyon, üremik hastalarda görülen yumuşak doku kalsifikasyonlarının en sık görülen tipidir. Kalsiyum depolanması gözde irritasyon, lokal inflamasyon, kırmızı göz sendromu ile sonuçlanabilir. Bu geçici fenomen birkaç gün sürmektedir(2). Gözde kalsiyum depolanması asemptomatik şekilde, bulber konjonktivanın lateral veya medial segmentinde küçük depolanmalar, beyaz plaklar şeklinde olabilir. Korneada limbusun lateral ve medial segmentinde kalsiyum depolanması band keratopati olarak tanımlanmaktadır (61,62).

**Viseral kalsifikasyon:** Akciğer, mide, miyokard, iskelet kası, böbrek gibi viseral organlarda kalsiyum depolanması görülebilir (62).

Viseral kalsifikasyon konjestif kalp yetmezliği, kardiak aritmiler, kalp bloğu gibi ciddi klinik komplikasyonlara yol açabileceği gibi pulmoner kalsifikasyonlar da pulmoner fonksiyonlarda bozukluğa, ciddi pulmoner fibrozise neden olabilir (62).

Nonviseral dokulardaki (periartiküler, vasküler kalsifikasyon) kalsifikasyonda Ca:Mg:P oranı kemikteki benzemektedir. Viseral organlardaki kalsifikasyon ise  $(CaMg)_3(PO_4)_2$  şeklinde daha fazla Mg içermektedir. Bu durum çeşitli dokulardaki kalsifikasyon mekanizmasının farklı olduğunu düşündürmektedir (62).

**Periartiküler kalsifikasyonlar:** Ağrı yakınmasından dolayı yapılan ya da rutin röntgenografik incelemelerde saptanabilmekte ve sıklıkla omuz, bilek, falanks, diz eklemlerinde görülmektedir (61). Hidroksiapatit kristallerinin depolanmasından dolayı ağırlı tendosinovit, tendinit gelişebilmektedir. Tutulan eklem sinoviyal sıvı viskozitesi ve hücre sayısı normaldir. Nadir olarak eklem bitişik olarak kapsülsüz tümöral kitleler gelişebilmektedir. Bu kitleler genellikle ağrısız olmakla birlikte eklem hareketlerini kısıtlayabilmektedir (62).

**Kütanöz kalsifikasyonlar:** Kalsiyum depolanmasının oluşturduğu küçük maküler, papüler lezyonlar şeklinde görülebilir(2,61).

**Deri ülserleri ve doku nekrozu:** Sık görülmeyen bu durumda, parmak, topuk, bacak, ayak bileği gibi bölgelerde progresif deri ülserleri gelişmektedir. Lezyonlu derinin ve yumuşak dokunun histolojik incelenmesinde arterlerin ve arteriollerin mediasında kalsifikasyon, arter ve venlerin trombozu, değişen derecelerde iskemik nekroz tespit edilebilmektedir. Ülserler birkaç ay içerisinde yavaşça gelişmekte ve hızla ilerleyip, enfeksiyon eklenirse sepsise ve ölüme yol açabilmektedir (52).

**Spontan Tendon Rüptürü:** Sekonder hiperparatiroidizm ve vitamin D eksikliğine ikincil olarak anormal kollajen sentezi, kronik metabolik asidozis patogenezi suçlanmaktadır. Triceps, quadriceps, aşil tendonunda, parmakların ekstansör tendonlarında spontan tendon rüptürleri görülmektedir(52,62).

**Kemik ağrısı ve kırıklar:** Kemik ağrıları sık görülmekle birlikte basınca maruz kalan sırt, diz, bacak gibi bölgelerde ortaya çıkmaktadır(61). Göğüs bölgesindeki ağrı kosta kırığı ağrıları, vertebra gövdesinin kompresyon kırığı ağrıları ile karıştırılabilmektedir. Genellikle fizik muayene bulguları normaldir (62).

**Kemik deformiteleri:** Üremik çocuklarda, yetişkinlerde iskelet deformiteleri gelişebilir. Çocuklarda vitamin D eksikliğine, sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik deformiteleri oluşabilir. Yetişkinlerde iskelet deformiteleri, daha sıklıkla osteomalazi gözlenmektedir. Hastalarda lumbal skolyoz, torasik kifoz görülebilir. Vertebra gövdelerinde kompresyon kırıkları uzunluk kaybına neden olabilir (61,62).

**Kaşıntı:** İleri dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kaşıntı sıkça bulunan bir bulgudur ve hastaların normal aktivitelerini sürdürmelerini engelleyecek kadar şiddetli olabilir. Deride kalsiyum birikmesi, PTH'nın aşırı şekilde artmasıyla hem santral hem de periferik sinir sisteminin etkilenmesi, sensasyonda bozukluk gelişmesi patogeneizde suçlanmaktadır (2,52).

### **LABORATUVAR BULGULARI**

**Serum PTH:** Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde yükselmeye başlayıp hastalığın ilerlemesiyle daha yüksek düzeylere ulaşmaktadır (34,61).

**Serum Kalsiyum:** Düşük, normal, paratiroid bezlerin ciddi hiperplazisi geliştiğinde hiperkalsemik değerler bulunabilir (62).

**Serum Fosfor:** Erken dönem böbrek yetmezliğinde serum fosforu genellikle normal veya düşük bulunabilir. Hiperfosfatemi genellikle glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 20-25 ml/dk altına düşünce görülmeye başlamaktadır (2,62).

**Alkalin Fosfataz:** Artan osteoblast fonksiyonlarının bir göstergesi olarak yüksek bulunmaktadır. Osteoblastlarda sentez edilen osteokalsin (GLA protein) de yükselmektedir (62).

**Hidroksiprolin:** Kemik rezorpsiyonu, kollajen yıkımı ile birliktedir. Bu da serbest hidroksiprolin ve hidroksiprolin içeren peptidlerin artımı ile sonuçlanır. Hem serbest hem de peptid bağlı hidroksiprolin idrarla atılır. Plazma ve idrar hidroksiprolin konsantrasyonları kollajen yıkım oranı hakkında bilgi verebilir. İleri dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kemik rezorpsiyonunun artması ve böbrekten atılımın azalması nedeniyle serum serbest ve peptid bağlı hidroksiprolin değerleri yüksek bulunur (61,62).

### **RADYOLOJİK BULGULAR**

Sekonder hiperparatiroidizmde radyolojik özellikler endosteal, intrakortikal, subperiostal rezorpsiyon, terminal falanksların erozyonu, kist formasyonu, periostal neostasis, osteosklerozis ile karakterizedir (51,62).

Kemik biyopsilerinde kemik rezorpsiyonu artmış olarak bulunan hastaların yaklaşık %50'sinde radyografik anormallikler tespit edilmektedir(65). Subperiostal kemik erozyonu en kolay tespit edilebilen bulgudur(2). Osteitis fibrosada tipik lezyonlar kortikal kemiklerin eksternal ve internal yüzeylerinde rezorpsiyona bağlı defektleri, subperiostal yüzeyde rezorpsiyonu içermektedir. Kortikal kemiklerin rezorpsiyonu Haversian kanallarını genişletmekte, longitudinal çizgilenmeye, endosteal yüzey resorbsiyonuna, kortikal incelmeye neden olmaktadır. Periostal yüzeyde kemik depolanmasının artması radyografik olarak tespit edilebilmektedir (Periostal neostasis). Diğer karakteristik özellikler akral kemik rezorbsiyon kaybı (Acra-osteolizis) terminal falankslarda, klavikulanın distal ucunda, kafatasında görülebilmektedir (61).

Subperiostal kemik erozyonu en sık elin falankslarında, pelviste, klavikulanın distal ucunda, kostaların inferior yüzeyinde, femur, ulna, tibia, mandibulada tespit edilebilmektedir (2,67).

Kafatasında kortikal resorbsiyonun trabeküler dansitenin bazı bölgelerde artması nedeniyle tuz-biber görünümü saptanabilir (62).

Röntgenografik çalışmalarda osteosklerozis, kemik dansitesi artmış olarak görülmektedir. Osteosklerozis trabeküler kemiği etkilediğinden vertebra, pelvis, klavikula, uzun kemik metafizlerinde belirgindir (2).

İskelet lezyonları dışında yumuşak doku kalsifikasyonları özellikle vasküler kalsifikasyonlar(aorta, iliak arterler gibi) tespit edilebilir (52,68). Bazı vakalarda daha kompleks radyolojik testleri yapmak gerekmektedir. Kompüterize tomografi kompleks vertebral problemlerin, bakteriyel spondilitisin, amiloid spondiloartropatinin ve intervertebral disklerin kondro- kalsinozisinin ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır (62).

Teknizyum difosfonat sintigrafisi ve magnetik rezonans tomografi ile osteonekrozisin erken teşhisi mümkün olabilmektedir (62).

Kemik kitlesini tespit etmek için dual foton absorbtometri ve kompüterize tomografi kullanılmaktadır. Foton absorbtometri trabeküler kemik için, kompüterize

tomografi kortikal kemik incelemeleri için daha uygundur (61).

99 mTc-pirofosfat ile yapılan kemik sintigrafisi kemik anormalliklerini tespit etmek ve tedavi sırasında cevabı izlemek için sensitif bir metottur. Pirofosfat, kemik dönüşümünün (turnoverinin) arttığı, anormal kollajen birikimin olduğu yerlerde birikmektedir. Radyolojik olarak kemik hastalığı görülmeden önce kemik sintigrafisi pozitif olabilmektedir (62).

Yüksek resolüsyonlu real time ultrasonografi paratiroid bezlerin durumunu ve yerini tespit etmek için kullanılabilir. Birlikte tiroid hastalığı olması sonografinin sensitivitesini azaltabilmekte ve yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlara neden olabilmektedir (68).

Kompütürize tomografi daha çok ektopik yerleşimli paratiroid bezleri tespit etmek için kullanılmaktadır (68).

## **SEKONDER HİPERPARATİROİDİZMİN TEDAVİSİ**

Sekonder hiperparatiroidizmde semptomsuz dönemde bile tıbbi yaklaşımın önemi büyüktür. Mümkün olduğu kadar serum kalsiyum ve fosforunu normal sınırlar içinde tutmak, paratiroid aktivitesini baskılamak, kemik hastalığını, yumuşak doku nekrozlarını, kaşıntı yakınmalarını iyileştirmek amaçlar arasındadır (62).

### **Fosfat birikiminin ve hiperfosfateminin kontrolü:**

Sekonder hiperparatiroidizmin patogeneziindeki öneminden dolayı, erken dönem böbrek yetmezliğinde fosfat birikiminin önlenilmesi, ileri dönem böbrek yetmezliğinde hiperfosfateminin kontrolü gereklidir (62).

Diyette fosfatın kısıtlanması, fosfat bağlayıcı antiasitlerin kullanımı, sık hemodiyaliz sağlanması, PTH'ya bağlı kemik resorpsiyonunun inhibisyonu ile hiperfosfatemi azaltılabilmektedir (69). Fosfat; et, süt ve süt ürünleri gibi gıdalarda bol bulunmaktadır. Normal erişkinlerde fosfat alımı 1-1.8 g/gündür. Diyetten süt ve süt ürünlerinin çıkarılması, protein alımının kısıtlanması, fosfatın diyet ile alımını %40 (600-900 mg/gün) azaltabilmektedir (69,70,71). Ancak ileri dönem böbrek hastalarında diyetteki fosfatın kısıtlanması hiperfosfateminin kontrolünde tek

başına yeterli olmamaktadır. Bu durumda fosfat bağlayıcı antiasitleri kullanmak gerekmektedir. Fosfat bağlayıcıların likid, tablet, kapsül formları kullanılabilir. Ancak kapsül formlar, fosfat bağlamada likid formlardan daha az etkilidir. Bu preparatlar, fosfatı bağırsakta çözünmeyen fosfat tuzlarına çevirmektedir. Kural olarak yemek sonunda alınmalıdır, yemek arasında alınmamalıdır. En çok kullanılan fosfat bağlayıcılar kalsiyum karbonat, alternatif kalsiyum tuzları, alüminyum içeren bileşikler, magnezyum tuzları, alfa ketoasitler, alginattır (61,62,72,73,74).

Kalsiyum karbonatın bağırsakta fosfatı bağlama, serum kalsiyumunu %25-30 arttırma, metabolik asidozisi düzeltme gibi avantajları vardır. Günlük önerilen kalsiyum karbonat dozu 3-9 g/gündür. Absorpsiyonu hastadan hastaya değişmektedir, etkinliği atrofik gastritli diyaliz hastalarında olduğu gibi nötral pH'da da azalmaktadır. Başlıca yan etkisi hiperkalsemidir (61). Hiperkalsemi riski kalsitriol ile kombine tedavide, immobilizasyon durumlarında artmaktadır(75). Hiperkalsemi geri dönüşümlüdür. Tedavi sırasında hastaların kalsiyumları düzenli olarak ölçülmelidir. Konstipasyon ve nadiren diyare gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilmektedir (65). Önerilen diğer bir alternatif, bir kalsiyum tuzu olan kalsiyum sitrattır. Kalsiyum karbonata bir üstünlüğü yoktur. Hiperkalsemi riski daha yüksektir. Kalsiyum sitrat alüminyum tuzları ile birlikte alındığı zaman alüminyum absorpsiyonu ve toksisitesi dramatik olarak artmaktadır (61,69). Alüminyum tuzları ile birlikte kalsiyum sitrat verilen birkaç hemodiyaliz hastasında progresif ensefalopatiden ölüm bildirilmiştir.

Kalsiyum asetat, nötral PH'da fosfat bağlamaktadır. Kalsiyum karbonata göre daha fazla fosfat bağlamakta ve serum kalsiyumunda daha fazla yükselme yapmaktadır (61,69).

Alüminyum hidroksid, alüminyum karbonat gibi çeşitli alüminyum tuzları oral fosfat bağlayıcı olarak kullanılmaktadır (69). Alüminyum bağırsaktan absorbe olup, beyin, kemik gibi çeşitli dokularda birikebilmektedir. Alüminyum içeren antiasitlerin 6 g/gün'den fazla verilmemesi, preterminal hastalarda 6 ayda bir, diyaliz hastalarında 3-6 ayda bir serum alüminyum düzeyi ölçülmesi önerilmektedir.

Plazma alüminyum değerleri 100 µg/L'ı (2.7 µmol/L) aşarsa ilaç kesilmelidir.

Magnezyum içeren magnezyum karbonat, magnezyum sülfat gibi antiasidler hipermagnezemi riskinden dolayı önerilmemektedir (61).

Hemodiyaliz uygulaması ile ortalama 8 mmol/gün fosfat, sürekli gezici peritoneal diyaliz(Continuous ambulatory peritoneal dialysis-CAPD) ile ortalama 10 mmol/gün fosfat vücuttan uzaklaştırılabilmektedir (61,76).

### **Diyalizattaki Kalsiyum Konsantrasyonu**

Üremik hastalarda kalsiyum dengesinin negatifleşmesinin hiperparatiroidizmin gelişme ve ilerlemesinde katkısı bulunmaktadır. Üremide kalsiyum dengesinin negatifleşmesine neden olabilecek bir kaç faktör vardır: Bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunun düşmesi ve verilen diyetlerdeki kalsiyum içeriğinin düşük olması gibi faktörler en başta gelmektedir (62).

Hemodiyalizde diyalizatta bulunan kalsiyumun tümü iyonizedir ve diyaliz membranından kolayca diffüze olmaktadır. Böylece diyalizattaki kalsiyum düzeylerine bağlı olarak, kandaki kalsiyum düzeylerinde artma veya azalma beklenmektedir. Kalsiyum konsantrasyonları 5-5.5 mg/dl düzeylerinde olan diyalizat kullanımında serum alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde artma, kemikten kalsiyum kaybı, PTH'da artma görülmektedir. Bu nedenle diyalizatta kalsiyum düzeylerinin düşük olmasından kaçınılmaktadır. Diyalizatta 8 mg/dl gibi yüksek düzeylerde kalsiyum kullanılması da hiperkalsemiye ve yumuşak doku kalsifikasyonlarına neden olmasından dolayı, önerilmemektedir. Bir çok merkezde 7 mg/dl düzeylerinde kalsiyum kullanılması önerilmektedir (62).

### **VİTAMİN D METABOLİTLERİNİN KULLANIMI**

**Klinik olarak kullanılan vitamin D metabolitleri:** Vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol), Vit D<sub>3</sub> (kolekalsiferol), dihidrotakisterol, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1α (OH)D<sub>3</sub>, 24,25(OH)<sub>2</sub>D'dir (61,62,77).

**Vitamin D<sub>2</sub>:** Böbrek yetmezlikli hastanın tedavisinde gereken vitamin D<sub>2</sub>

miktarı büyük değişkenlik göstermektedir. Doz 50.000-200.000 U/gündür (62).

Uzun süreli yüksek doz vitamin D uygulanması serum kalsiyumunda yükselme, ALP'de, PTH'da düşme, kemik rezorpsiyonunda azalma ile üremik çocuklarda ve yetişkinlerde iyileşmeyi sağlamaktadır. Yüksek doz vitamin D'nin hiperkalsemiye neden olabileceği ve hiperkalseminin tedavinin kesilmesinden sonra haftalarca devam edebileceği unutulmamalıdır. Hiperfosfatemik hastalarda serum kalsiyumunun yükselmesi, kalsiyum-fosfor ürünlerinde artmaya ve yumuşak doku kalsifikasyonlarına neden olmaktadır (62).

**25 Hidroksi D<sub>3</sub>:** 25(OH)D'nin böbrekte 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye çevrilmesinde blok olmasına rağmen 50-100 µg/gün dozlarında 25(OH)D ile tedavinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Kemik ağrılarında, proksimal miyopatide düzelme, serum kalsiyum düzeyinde artma, alkalen fosfataz, paratiroid hormon düzeylerinde düşme gözlenmektedir. Osteitis fibrozanın derecesinde azalma, kemik mineralizasyonunda iyileşme olmaktadır (62).

**Kolekalsiferol:** Yararlı etki için daha düşük dozunun yeterli olması, yarılanma ömrünün daha kısa olması diğer vitamin D metabolitlerine göre daha güvenli kullanılmasını sağlamaktadır. Kalsitriol intravenöz veya oral formüller şeklinde uygulanabilmektedir (78,79,80).

Oral uygulamada önerilen başlangıç dozu 0.25 µg/gündür. Biyokimyasal parametrelerde ve hastalık halinin klinik belirtilerinde tatmin edici bir cevap gözlenmezse dozaj 2-4 haftalık aralıklarla 0.25 µg/gün artırılmalıdır. Bu dönemde kalsiyum haftada en az 2 kez bakılmalıdır (62,81).

İntravenöz uygulamanın oral uygulamaya göre belli bazı avantajlar sağladığı gösterilmiştir. Hiperkalsemi olasılığı daha düşüktür (78). Oral uygulamada ilacın bir kısmı genel dolaşıma ulaşmamaktadır. İntravenöz uygulamada, oral uygulamaya göre daha yüksek kan düzeyleri elde edilebilmekte ve paratiroid bezlerine daha yüksek pik serum düzeyleri ulaşmaktadır (82,83).

İntravenöz kalsitriol için önerilen başlangıç dozu haftada 3 kez, gün aşırı 0.5 µg'dir. 2-4 haftalık aralıklarla biyokimyasal göstergelere ve hastalığın klinik



belirtilerine göre 0.25-0.5 µg artırılmaktadır. Haftada 3 kez 1-1.5 µg dozlarında intravenöz kalsitriol tedavisi ile genellikle kan PTH düzeylerinin 2-3 ay içerisinde normale döndüğü bilinmektedir (62).

### **Paratiroidektomi**

Diğer yaklaşımlar başarılı olmadığı zaman, sekonder hiperparatiroidizmin klinik, biyokimyasal, iskelet problemlerini düzeltmek için tek yol paratiroidektomi gibi görülmektedir (62).

Paratiroidektomi, intakt PTH değerlerinin yüksek bulunduğu, persistant refrakter hiperkalsemili hastalarda, diyalizden fayda görmeyen ciddi kaşıntı vakalarında, yumuşak doku kalsifikasyonları(özellikle vasküler) ve radyolojik olarak osteitis fibrosa ile uyumlu bulguların, biyomekanik problemlerin (kırıklar,tendon rüptürü gibi) olduğu, konservatif tedavi ile yanıt alınamayan vakalarda önerilebilir (84).

### **Uygulanan cerrahi yaklaşımlar:**

- a) Tüm paratiroid bezlerine subtotal rezeksiyon,
- b) Total paratiroidektomi ve ön kol kasları içine az miktarda paratiroid bez parçacıklarının otoimplantasyonu,
- c) Paratiroid bezlerinden üçünün uzaklaştırılması, birinin yerinde bırakılması şeklindedir (84).

Operasyon sonrası kalıcı hipoparatiroidizm, hipokalsemi gelişebilmektedir. Cerrahi için bir kontrendikasyon bulunmaktaysa paratiroid bezlerinin alkol injeksiyonu ile koagülasyonu denenebilir. Paratiroid bez aktivitesi gallium nitrat ile azaltılabilir. Bir diğer paratiroid hormon antagonisti WR-2721 klinik kullanımı kısıtlı olmakla birlikte uygulanabilmektedir (61,62,76).

### **Diğer Terapötik Yaklaşımlar**

β adrenerjik bloker ajanlar (propranolol) serum PTH değerlerinde azalmaya

sebepler olurlar; bu etki değişkendir ve sekonder hiperparatiroidizmde yeterli bir düzelmeye yol açacak kadar fazla değildir (62).

Simetidin, sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde yararı tam olarak gösterilememiş olmakla birlikte kullanılmaktadır (85).

Klasik tedaviye dirençli ektopik kalsifikasyonlar, nadiren difosfonat (di sodium ethane-1 hydroxy-1, 1-diphosphanat)dan fayda görebilmektedir(62). Unutulmamalıdır ki en nihai çözümler böbrek nakli yapılmasıdır.



## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalında daha önce izlenmekte olan ve yeni tanı konulan 30 kronik böbrek yetmezlikli olgu ve 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile gerçekleştirildi.

Hastaların kronik böbrek hastalığı tanılarını ayrıntılı öykü, fizik muayene, biyokimyasal tetkikler, kreatinin klirensi, batin ultrasonografi bulgularına, kemik grafilerine dayanılarak konuldu.

Kreatinin klirensleri 20-100 ml/dk arası olan kronik böbrek hastalarını çalışmaya alındı. Kortikosteroid, vitamin D deriveleri, oral kalsiyum, fosfat bağlayıcı ajanları kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan kişilere çalışma protokolu anlatılarak izinleri alındı.

Hasta ve kontrol gruplarının anemnezi alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Venöz kan örnekleri alınarak hematokrit, beyaz küre, trombosit, kan üre azotu(BUN), kreatinin(Cr), sodyum(Na), potasyum(K), klor(Cl), fosfor(P), alaninaminotransferaz (ALT=SGPT), aspartataminotransferaz (AST=SGOT), alkalen fosfataz(ALP), total ve direkt bilirubin, total lipid, kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, açlık kan şekeri (AKŞ), total protein, albumin, paratiroid hormonu(PTH), total kalsiyum(T-Ca), idrarda hidroksiprolin, kreatinin düzeylerine bakıldı. Esbach çözeltisi kullanılarak 24 saatlik idrarda total protein miktarı ölçüldü. Ayrıca kreatinin klirensleri hesaplandı. Arteriyel kan gazları çalışıldı.

Görüntüleme yöntemlerinden batin ultrasonografisi, paratiroid ultrasonografisi ve kemik dansitometresi değerlendirildi

Hasta ve kontrol grupları 10'ar kişiden oluşan üçer gruba ayrıldı. İlk hasta ve kontrol grubuna protokol I, 2'nci hasta ve kontrol grubuna protokol II, 3'üncü hasta ve kontrol grubuna protokol III uygulandı.

**Protokol I:** Kreatinin klirensleri 20-100 ml/dk arası olan 10 kronik böbrek hastası ve kreatinin klirensleri 100 ml/dk ve üzeri olan 10 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile çalışıldı. Çalışmaya katılanlardan bazal total kalsiyum, iyonize kalsiyum, paratiroid hormon çalışılmak için kan örnekleri alındı. Aynı zamanda 9 g CaCO<sub>3</sub> (3.6 mmol Ca) oral olarak verildi. 30-90-180'inci dakikalarda total kalsiyum, iyonize kalsiyum, parathormon çalışılmak için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri şahıslar oturur pozisyonda iken alındı.

**Protokol II:** Kreatinin klirensleri 20-100 ml/dk arası olan 10 kronik böbrek hastası ve kreatinin klirensleri 100 ml/dk ve üzeri olan 10 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile çalışıldı. Çalışmaya katılanlardan bazal total kalsiyum, iyonize kalsiyum ve paratiroid hormon çalışılmak için kan örnekleri alındı. Daha sonra 9 g CaCO<sub>3</sub> (3.6 mmol Ca) ve 0.5 µg kalsitriol oral olarak verildi. 30-90-180'inci dakikalarda total kalsiyum, iyonize kalsiyum, paratiroid hormon çalışılmak için kan örnekleri alındı.

**Protokol III:** Kreatinin klirensleri 20-100 ml/dk arası olan 10 kronik böbrek hastası ve kreatinin klirensleri 100 ml/dk ve üzeri olan 10 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile çalışıldı. Bazal total kalsiyum, iyonize kalsiyum, paratiroid hormon çalışılmak için kan örnekleri alındı. Çalışmaya katılanlara 9 g CaCO<sub>3</sub> (3.6 mmol Ca) oral olarak ve 0.5 µg kalsitriol intravenöz olarak verildi. 30-90-180'inci dakikalarda total kalsiyum, iyonize kalsiyum ve paratiroid hormon çalışılmak için kan örnekleri alındı.

Tüm kan örnekleri şahıslar oturur pozisyonda iken alındı.

Kan üre azotu (BUN) için GLDH yöntemi, kreatinin (Cr) için Jaffe yöntemi, Alkale fosfataz (ALP) için orthophosphoric yöntem, fosfor için photometrik UV testi, total protein için Biuret yöntemi, albumin için Bromocresol gree (BCG) yöntemi, glikoz için Glucose oxidase 60D PAP yöntemi, alaninaminotransferaz

(ALT=SGPT) ve aspartataminotransferaz (AST=SGOT) için IFCC, WIC PGR yöntemi, sodyum ve potasyum için proteinometri yöntemi, klorür mercuri thiocyanate yöntemi, fosfor phosphomolyodate 340 nm yöntemi, kolesterol, total lipid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) CHOD-PAP yöntemi, trigliserit CPO-PAP yöntemi, idrar kalsiyumu için o-cresolphthalein complexone (O-CPC) yöntemleri kullanıldı. Biyokimyasal tetkikler Olympus R-500 systems analizörü kullanılarak yapıldı. Arteriyel pH clinitex 2000 yöntemi ile çalışıldı. Tam kan sayımı, coulter counter (STKS) cihazı ile yapıldı.

İdrarda hidrokisprolin düzeyleri Hypronosticon yöntemi ile spectronik 20D cihazında 560 nm dalga boyunda okunarak elde edildi.

Kalsiyum çalışılmak üzere kol venasından alınan kan örnekleri 6 N HCl de bekletilmiş ve deiyonize su ile yıkanmış polietilen tüplere konuldu. Hettich Universal Santrifüj cihazı ile 4500 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Serum örnekleri çalışılincaya kadar -20°C'de saklandı. Serum total kalsiyum düzeyleri Perkin-Elmer Absorbsiyon spektrofotometrede atomik absorpsiyon yöntemi ile değerlendirildi.

İyonize kalsiyum düzeyleri ise total kalsiyum ve total protein düzeylerinden yararlanılarak McLean ve Hasting formülü ile hesaplandı.

$$\text{İyonize kalsiyum(mg/dl)} = \frac{(6xc) - P/3}{p + 6}$$

C: Total kalsiyum (mg/dl)

P: Total protein (mg/dl)

Daha spesifik olduğu bilinen kalsiyum elektrotları kullanılarak yapılan iyonize kalsiyum ölçüm yöntemi teknik nedenlerle kullanılmadı.

Paratiroid hormon çalışılmak üzere kol venasından alınan kan örnekleri Hettich Universal santrifüj cihazı ile 4500 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı ve örnekler çalışılincaya kadar -20°C'de saklandı. paratiroid hormon, DSL 8000 Active dokunulmamış (intact) paratiroid hormon, IRMA kiti kullanılarak intakt

formu olarak ölçüldü.

DSL intakt PTH IRMA yöntemi, direkt olarak dokunulmamış (intakt) paratiroid hormona yönelik 2 antikor "Sandviç" prensibine dayanmakta idi.

Çalışma öncesi tüm reaktifler, oda ısısında bekletildi. Total sayım, standart kontrol ve bilinmeyen (sonucunu istediğimiz) tüpler belirlendi. Standart, kontrol ve bilinmeyen tüplere 200 µl uygun reaktif konuldu. Bunlara hemen 100 µl anti PTH (1-25) reaktifi eklendi. Tüm tüpler karıştırıldı. 24 saat oda ısısında inkübe edildi. Total sayım tüpleri hariç, tüm tüplere 2 ml yıkama tamponu (solüsyonu) konuldu. Üstteki solusyon başka tüplere aktarılarak birkez daha yıkandı. Bir dakika içinde gamma sayacı ile tüm tüplere sayım yapıldı. Standartların, kontrollerin ve miktarını istediğimiz tüplerden % dakika sayım hesaplandı. Y aksisi % B/T (Bağlı/Total sayımı, X aksisi intakt PTH konsantrasyonu kabul edilerek logaritma kağıdına standart eğri çizildi. Bu eğriden yararlanılarak bilinmeyen ve kontrollerdeki intakt PTH miktarları hesaplandı. Hemolizli ve lipemik serumlar yanlış sonuç vereceğinden değerlendirme dışı bırakıldı.

Görüntüleme yöntemlerinden G-E marka RTx-400 model ultrasonografi cihazı kullanılarak 3.5 MHz'lik secfor prob ile batın ultrasonografisi, 7.5 MHz'lik lineer prob ile paratiroid ultrasonografisi yapıldı.

Kemik mineral dansitesi Hologic QRS-1500 Whole Body x Ray Dansitometer cihazı ile lumbar omurgadan (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> vertebralar) ölçüldü.

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{24 \text{ saatlik idrar volümü(ml)} \times \text{idrar kreatinini (mg/dl)}}{1440 \text{ dk} \times \text{serum kreatinini (mg/dl)}}$$

formülü ile hesaplandı.

Veriler Mean (aritmetik ortalama) ± SD (standart sapma) olarak verildi. p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizde korrelasyon-regresyon analizi, tekrarlayan ölçümlerde varyant analizi (repeated measure of variant analyze), Mann-Whitney testleri kullanıldı.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı saptanan 14'ü kadın, 16'sı erkek olan 30 olguda ve 18'i kadın, 12'si erkek 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda oral kalsiyum, vitamin D<sub>3</sub>'ün oral ve intravenöz formlarının paratiroid hormon(PTH) üzerindeki etkileri kıyaslandı. Hasta ve kontrol grupları, 10'ar kişiden oluşan alt gruplara ayrıldı.

İlk hasta grubunun (Grup A), yaş ortalaması  $56 \pm 10$  yıl ve yaşları 42-67 yıl arasında değişmekteydi. Kreatinin klirensleri ise 37-66 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında olup ortalama  $49 \pm 10$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> idi.

2.hasta grubu (Grup C), yaş ortalaması  $46 \pm 15$  yıl ve yaşları 29-66 yıl arasında idi ve kreatinin klirensleri 38-77 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında değişmekte olup ortalama  $53 \pm 12$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olarak saptandı.

3.hasta grubu (Grup E), yaş ortalaması  $47 \pm 10$  yıl ve yaşları 34-64 yıl arasında değişmekteydi. Kreatinin klirensleri ise 36-64 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve ortalama  $47 \pm 10$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında idi.

1.kontrol grubu(Grup B) yaş ortalaması  $49 \pm 12$  yıl ve yaşları 29-66 yıl arasında değişmekteydi. Kreatinin klirensleri 99-126 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve ortalama  $107 \pm 11$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında idi.

2.kontrol grubu (Grup D), yaşları 21-64 yıl arasında ve ortalama  $45 \pm 10$  yıl idi. Kreatinin klirensleri ise ortalama  $106 \pm 9$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve 100-120 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında değişmekteydi.

3.kontrol grubu (Grup F), yaş ortalaması  $50 \pm 10$  yıl ve yaşları 39-66 yıl arasında idi. Kreatinin klirensleri 100-125 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında ve ortalama  $109 \pm 11$  ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> idi.

Hasta ve kontrol gruplarının karakteristik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının karakteristik özellikleri

Karakter	Hasta Grupları			Kontrol Grupları		
	A	C	E	B	D	F
Sayı	10	10	10	10	10	10
Cinsiyet (E/K)	7/3	2/8	7/3	3/7	4/6	5/5
Yaş (Yıl)	56±10	46±15	47±9	49±12	45±10	50±10
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	49±10	53±12	47±10	107±11	106±9	109±11

### LABORATUVAR BULGULARI

Ortalama hematokrit (Htc) değerleri A grubunda %37.9±3.5; B grubunda %40.9±1.9; C grubunda %34.3±3.1; D grubunda %40.4±1.8; E grubunda %35.2±3.4 ve grup F'de %39.9±1.4 olarak saptandı. Beyaz küre (BK) sayımı A,B,C,D,E,F gruplarında sırası ile 7240±1240, 7200±950, 8660±1781, 7430±979, 7400±2218, 6420±1000/ml idi. Kan üre azotu (BUN) değerleri A grubunda 36±5, B grubunda 15±4, C grubunda 33±6, D grubunda 19±4, E grubunda 35±5, F grubunda 18±4 mg/dl olarak saptandı. Kreatinin (Cr) düzeyleri Grup A'da 4.5±0.5, B grubunda 0.9±0.1, grup C'de 2.4±0.6, grup D'de 1.0±0.6, grup E'de 2.6±0.5, F grubunda 1.0±0.2 mg/dl idi.

Kreatinin klirensi (CrCl) değerleri A,B,C,D,E,F gruplarında sırası ile 49±10, 107±11, 53±12, 106±9, 47±10, 109±11 ml/dk idi. Sodyum (Na) Grup A'da 142±2, Grup B'de 142±1, C grubunda 140±2, D grubunda 142±0.9, E grubunda 139±2, G grubunda 141±1 mEq/L olarak saptandı. Potasyum (K) grup A'da 5.0±0.9, grup B'de 4.3±0.3, grup C'de 4.3±0.4, grup D'de 4.3±0.2, Grup E'de 4.6±0.2, grup F'de 4.3±0.1, mEq/L 4.5±0.5 mEq/L olarak ölçüldü. Klor (Cl) düzeyleri sırası ile 102.7±1.5, 102.3±0.9, 101.2±1.8, 102.3±0.3,



100.0±2.1 ve 101.0±0.6 mEq/L idi.

Açlık kan şekeri Grup A'da 102.0±6.5, grup B'de 93.0±7.1, grup C'de 127.0±5.3, grup D'de 96.0±7.3, grup E'de 120.0±3.4, grup F'de 83.0±9.7 mg/dl idi. Total protein miktarları sırası ile 7.7±0.7, 7.5±0.4, 7.2±0.4, 7.2±0.4, 7.2±0.5, 7.2±0.3 g/dl, albumin ise grup A'da 4.1±0.3, grup B'de 4.1±0.4, grup C'de 4.0±0.4, grup D'de 4.2±0.2, grup E'de 4.2±0.2, Grup F'de 4.2±0.4 g/dl idi. Kolesterol düzeyi sırası ile 198±23, 206±33, 196±43, 193±34, 198±44, 171±22, yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) grup A'da 36±4, grup B'de 47±9, grup C'de 46±9, grup D'de 49±10, grup E'de 47±12, grup F'de 47±9 mg/dl olarak ölçüldü. Total lipid sırası ile 732±343, 644±159, 660±235, 637±208, 625±184, 503±84 mg/dl idi. Karaciğer fonksiyon testlerinden Aspartat aminotransferaz (AST=SGOT) sırası ile 27.0±0.7, 25.0±0.5, 29.0±1.2, 23.0±0.6, 28.0±0.6, 20.0±0.5 U/L, Alanin aminotransferaz (ALT=SGPT) 27.0±0.9, 23.0±0.5, 27.0±1.4, 21.0±0.7, 25.0±0.8, 20.0±0.5 U/L olarak saptandı. Alkalin fosfataz (ALP) grup A'da 239±76, grup B'de 158±22, grup C'de 191±35, grup D'de 162±18, grup E'de 168±38, grup F'de 157±31 U/L idi. Total bilirubin seviyeleri sırası ile 1.2±0.3, 1.0±0.3, 1.0±0.4, 0.8±0.3, 0.8±0.4, 0.9±0.1, direkt bilirubin ise sırası ile 0.5±0.2, 0.6±0.3, 0.5±0.2, 0.4±0.2, 0.4±0.3, 0.5±0.1 mg/dl olarak saptandı. Fosfat (P) değerleri grup A'da 4.0±0.8, grup B'de 3.4±0.3, grup C'de 4.2±0.7, grup D'de 3.7±0.4, grup E'de 4.3±0.5, grup F'de 3.8±0.6 mg/dl idi. Total kalsiyum (TCa) sırası ile 9.2±1.0, 10.0±0.9, 9.4±0.7, 9.4±0.6; 9.2±0.6, 9.0±0.7, iyonize kalsiyum (ICa) 4.45±0.70, 4.60±0.21, 4.56±0.27, 4.60±0.27, 4.49±0.33, 4.43±0.37 mg/dl idi. Paratiroid hormon değerleri sırası ile 40.7±51.7, 26.9±28.7, 41.1±30.1, 17.0±8.9, 34.2±38.2, 19.1±8.5 pg/ml olarak ölçüldü. İdrarda hidroksiprolin/kreatinin oranı sırası ile 3.1±8.9, 3.2±2.0, 3.6±1.7, 4.1±1.8, 2.7±6.3, 3.3±2.1 idi. İdrar kalsiyum değerleri sırası ile 22.4±20.0, 17.3±18, 48.2±39.0, 26.6±20.0, 26.4±19.0, 38.2±71.0 mg/dl idi.

Grupların biyokimyasal analiz sonuçları tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta gruplarının biyokimyasal analiz sonuçları

	Grup 1 A	Grup 2 B	Grup 3 C	Grup 4 D	Grup 5 E	Grup 6 F
Hct(%)	37.9±3.5	40.9±1.9	34.3±3.1	40.4±1.8	35.2±3.4	39.9±1.4
BK (/ml)	7240±1240	7200±950	8660±1781	7430±979	7400±2218	6420±1000
BUN (mg/dl)	36±5	15±4	33±6	19±4	35±5	18±4
Cr (mg/dl)	2.5±0.5	0.9±0.1	2.4±0.6	1.0±0.1	2.6±0.5	1.0±0.2
CrCl(ml/dk)	49±10	107±11	53±12	106±9	47±10	109±11
Na(mEq/L)	142±2	142±1	140±2	140±1	139±2	141±1
K (mEq/L)	5.0±0.9	4.3±0.3	4.3±0.4	4.3±0.2	4.6±0.2	4.3±0.1
Cl (mEq/L)	102.7±1.5	102.3±0.9	101.2±1.8	102.3±0.3	100.0±2.1	101.6±0.6
Açlık kan şekeri(mg/dl)	102.0±6.5	93.0±7.1	127.0±5.3	96.0±7.3	120.0±3.4	83.0±9.7
Total Prot.(g/dl)	7.7±0.7	7.5±0.4	7.4±0.7	7.2±0.4	7.2±0.5	7.2±0.3
Albumin(g/dl)	4.1±0.3	4.1±0.4	4.0±0.4	4.2±0.2	4.2±0.2	4.2±0.4
Kolesterol(mg/dl)	198±23	206±33	196±43	193±34	198±44	171±22
HDL Kol.(mg/dl)	36±4	47±9	46±9	49±10	47±12	47±9
Tot.Lipid(mg/dl)	732±343	644±159	660±235	637±208	625±184	503±84
AST (U/L)	27.0±0.7	25.0±0.5	29.0±1.2	23.0±0.6	28.0±0.6	20.0±0.5
ALT (U/L)	27.0±0.9	23.0±0.5	27.0±1.4	21.0±0.7	25.0±0.8	20.0±0.5
ALP (U/L)	239±76	158±22	191±35	162±18	168±38	157±31
T.Bilirubin(mgM/dl)	1.2±0.3	1.0±0.3	1.0±0.4	0.8±0.3	0.8±0.4	0.9±0.1
D.Bilirubin(mgM/dl)	0.5±0.2	0.6±0.3	0.5±0.2	0.4±0.2	0.4±0.3	0.5±0.1
P (mg/dl)	4.0±0.8	3.4±0.3	4.2±0.7	3.7±0.4	4.3±0.5	3.8±0.6
T.Ca (mg/dl)	9.2±1.0	10.0±0.9	9.4±0.7	9.4±0.6	9.2±0.6	9.0±0.7
İyonize Ca (mg/dl)	4.45±0.7	4.60±0.2	4.56±0.27	4.60±0.27	4.49±0.33	4.43±0.3
İdrar Ca (mg/dl)	22.4±20	17.3±18.0	48.2±39.0	26.6±20.0	26.4±19.0	38.2±71.0
PTH (pg/ml)	40.7±51.7	26.9±28.7	41.1±30.1	17.0±8.9	34.2±38.2	19.1±8.5
İdrarHidroksiprolin/cr (mg/dl)	3.1±8.9	3.2±2.0	3.6±1.7	4.1±1.8	2.7±6.3	3.3±2.1

A grubunda ortalama bazal iyonize kalsiyum ( $\dot{I}Ca_1$ )  $4.45 \pm 0.17$  mg/dl, ortalama bazal total kalsiyum ( $TCa^1$ )  $9.28 \pm 1.09$  mg/dl ve ortalama paratiroid hormon değerleri  $40.70 \pm 51.70$  pg/ml olarak saptandı. Oral kalsiyum verildikten sonra 30, 90, 180'inci dakikalarda ortalama iyonize kalsiyum değerleri ( $\dot{I}Ca_2$ ,  $\dot{I}Ca_3$ ,  $\dot{I}Ca_4$ ) sırası ile  $4.61 \pm 0.24$ ,  $4.81 \pm 0.28$ ,  $5.03 \pm 0.34$  mg/dl, total kalsiyum değerleri ( $TCa_2$ ,  $TCa_3$ ,  $TCa_4$ )  $9.61 \pm 1.07$ ,  $9.90 \pm 1.17$ ,  $10.30 \pm 1.20$  mg/dl, paratiroid hormon ( $PTH_2$ ,  $PTH_3$ ,  $PTH_4$ ) ortalama değerleri ise  $37.00 \pm 40.47$ ,  $33.00 \pm 33.09$ ,  $26.00 \pm 27.02$  pg/ml olarak bulundu.

B grubunda ortalama bazal iyonize kalsiyum ( $\dot{I}Ca_1$ )  $4.60 \pm 0.21$  mg/dl, ortalama bazal total kalsiyum ( $TCa^1$ )  $10.15 \pm 0.97$  mg/dl ve ortalama paratiroid hormon değerleri  $26.90 \pm 28.72$  pg/ml idi. Oral kalsiyum verildikten sonra 30, 90, 180'inci dakikalarda ortalama iyonize kalsiyum değerleri ( $\dot{I}Ca_2$ ,  $\dot{I}Ca_3$ ,  $\dot{I}Ca_4$ )  $4.78 \pm 0.28$ ,  $5.01 \pm 0.31$ ,  $5.41 \pm 0.38$  mg/dl, ortalama total kalsiyum değerleri ( $TCa_2$ ,  $TCa_3$ ,  $TCa_4$ ) sırası ile  $10.72 \pm 1.22$ ,  $11.28 \pm 1.04$ ,  $12.22 \pm 0.98$  mg/dl, ortalama paratiroid hormon ( $PTH_2$ ,  $PTH_3$ ,  $PTH_4$ ) değerleri  $21.60 \pm 28.63$ ,  $18.10 \pm 30.17$ ,  $16.20 \pm 30.41$  pg/ml olarak saptandı.

C grubunda ortalama bazal iyonize kalsiyum ( $\dot{I}Ca_1$ )  $4.60 \pm 0.21$  mg/dl, ortalama bazal total kalsiyum ( $TCa^1$ )  $9.41 \pm 0.77$  mg/dl ve ortalama paratiroid hormon değeri  $41.10 \pm 30.12$  pg/ml olarak bulundu. Oral kalsiyum ve intravenöz kalsitriol verildikten sonra 30, 90, 180'inci dakikalarda ortalama iyonize kalsiyum değerleri ( $\dot{I}Ca_2$ ,  $\dot{I}Ca_3$ ,  $\dot{I}Ca_4$ ) sırası ile  $4.73 \pm 0.24$ ,  $4.87 \pm 0.23$ ,  $5.13 \pm 0.46$  mg/dl, ortalama total kalsiyum değerleri ( $TCa_2$ ,  $TCa_3$ ,  $TCa_4$ )  $10.13 \pm 0.72$ ,  $10.78 \pm 0.89$ ,  $11.34 \pm 1.13$  mg/dl, ortalama paratiroid hormon ( $PTH_2$ ,  $PTH_3$ ,  $PTH_4$ ) değerleri sırası ile  $41.50 \pm 42.87$ ,  $28.50 \pm 30.38$ ,  $18.90 \pm 29.28$  pg/ml olarak saptandı.

D grubunda ortalama bazal iyonize kalsiyum ( $\dot{I}Ca_1$ )  $4.60 \pm 0.27$  mg/dl, ortalama bazal total kalsiyum ( $TCa^1$ )  $9.47 \pm 0.62$  mg/dl ve ortalama paratiroid hormon değerleri  $17.00 \pm 8.97$  pg/ml olarak tespit edildi. Oral kalsiyum ve intravenöz kalsitriol verildikten sonra 30, 90, 180'inci dakikalarda ortalama iyonize kalsiyum değerleri ( $\dot{I}Ca_2$ ,  $\dot{I}Ca_3$ ,  $\dot{I}Ca_4$ )  $4.77 \pm 0.35$ ,  $5.09 \pm 0.39$ ,  $5.33 \pm 0.43$  mg/dl, ortalama total kalsiyum değerleri ( $TCa_2$ ,  $TCa_3$ ,  $TCa_4$ )  $10.23 \pm 0.71$ ,  $10.95 \pm 0.99$ ,

12.01 ± 1.18 mg/dl ve ortalama paratiroid hormon (PTH<sub>2</sub>, PTH<sub>3</sub>, PTH<sub>4</sub>) değerleri sırası ile 14.04 ± 0.40; 10.60 ± 5.10; 5.93 ± 5.80 pg/ml olarak saptandı.

E grubunda bazal iyonize kalsiyum (İCa<sub>1</sub>) 4.49 ± 0.33 mg/dl, total kalsiyum (TCa<sub>1</sub>) ve paratiroid hormon (PTH<sub>1</sub>) değerleri sırası ile 9.27 ± 0.59 mg/dl ve 34.2 ± 38.32 pg/ml olarak saptandı. Oral kalsiyum ve oral kalsitriol verildikten sonra 30, 90, 180'inci dakikalarda ortalama iyonize kalsiyum değerleri (İCa<sub>2</sub>, İCa<sub>3</sub>, İCa<sub>4</sub>) sırası ile 4.65 ± 0.43, 4.89 ± 0.33, 5.08 ± 0.37 mg/dl, ortalama total kalsiyum değerleri (TCa<sub>2</sub>, TCa<sub>3</sub>, TCa<sub>4</sub>), 10.0 ± 1.0, 10.80 ± 1.19, 11.53 ± 1.14 mg/dl, ortalama paratiroid hormon (PTH<sub>2</sub>, PTH<sub>3</sub>, PTH<sub>4</sub>) değerleri sırası ile 26.0 ± 29.4, 22.3 ± 29.8, 18.46 ± 24.70 pg/ml idi.

F grubunda bazal ortalama iyonize kalsiyum (İCa<sub>1</sub>) 4.43 ± 0.37 mg/dl, total kalsiyum (TCa<sub>1</sub>) ve paratiroid hormon (PTH<sub>1</sub>) değerleri sırası ile 9.01 ± 0.75 mg/dl, 19.10 ± 8.51 pg/ml olarak saptandı. Oral kalsiyum ve oral kalsitriol verildikten sonra 30, 60, 180'inci dakikalarda ortalama iyonize kalsiyum değerleri (İCa<sub>2</sub>, İCa<sub>3</sub>, İCa<sub>4</sub>) sırası ile 4.62 ± 0.36, 4.95 ± 0.31, 5.04 ± 0.31 mg/dl, ortalama total kalsiyum değerleri (TCa<sub>2</sub>, TCa<sub>3</sub>, TCa<sub>4</sub>) 9.35 ± 0.90, 10.76 ± 1.36, 11.57 ± 1.21 mg/dl, ortalama paratiroid hormon (PTH<sub>2</sub>, PTH<sub>3</sub>, PTH<sub>4</sub>) değerleri 15.60 ± 6.68, 10.70 ± 4.07, 8.70 ± 4.30 pg/ml olarak bulundu.

A ve B gruplarında oral kalsiyum yüklenilmesinden sonra 0,30,90,180'inci dakikalarda ölçülen paratiroid hormon (PTH), total kalsiyum (TCa), iyonize kalsiyum (İCa) değerleri tablo 4'de gösterilmiştir.

C ve D gruplarında oral kalsiyum ve intravenöz kalsitriol verildikten sonra 0,30,90,180'inci dakikalarda ölçülen paratiroid hormon (PTH), total kalsiyum (TCa), iyonize kalsiyum (İCa) değerleri tablo 5'de gösterilmiştir.

D ve E gruplarında oral kalsiyum ve oral kalsitriol verildikten sonra 0,30,90,180'inci dakikalarda ölçülen paratiroid hormon (PTH), total kalsiyum (TCa), iyonize kalsiyum (İCa) değerleri tablo 6'de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının 0,30,90,180'inci dakikalarda ölçülen paratiroid hormon (PTH), total kalsiyum (TCa), iyonize kalsiyum (İCa) değerleri tablo 7'de; şekil 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15'de verilmiştir.

Tablo 4. A ve B gruplarında bazal, 30, 90, 180 inci dakikalardaki paratiroid hormon (PTH, PTH<sub>2</sub>, PTH<sub>3</sub>, PTH<sub>4</sub>) Total kalsiyum (TCa<sub>1</sub>, TCa<sub>2</sub>, TCa<sub>3</sub>, TCa<sub>4</sub>), iyonize kalsiyum (İCa<sub>1</sub>, İCa<sub>2</sub>, İCa<sub>3</sub>, İCa<sub>4</sub>) değerler.

Grup A

N	PTH <sub>1</sub>	PTH <sub>2</sub>	PTH <sub>3</sub>	PTH <sub>4</sub>	TCa <sub>1</sub>	TCa <sub>2</sub>	TCa <sub>3</sub>	TCa <sub>4</sub>	İCa <sub>1</sub>	İCa <sub>2</sub>	İCa <sub>3</sub>	İCa <sub>4</sub>
1	6.0	6.4	4.9	5.0	8.0	8.9	9.4	10.4	4.32	4.42	4.66	5.13
2	8.0	8.2	6.3	4.8	8.9	9.2	9.3	10.2	4.46	4.52	4.82	5.10
3	62.0	67.0	82.0	24.0	9.0	9.5	9.7	10.5	4.70	4.76	4.86	5.22
4	109.3	100.0	50.6	42.0	10.0	10.0	10.2	10.4	4.40	4.72	4.80	4.96
5	26.0	24.0	14.2	18.0	8.4	8.5	8.8	8.8	4.05	4.09	4.26	4.26
6	13.0	14.0	7.0	16.0	9.3	9.4	9.4	9.7	4.60	4.66	4.68	5.00
7	153.5	112.0	78.2	118.5	9.6	9.8	10.0	10.4	4.42	4.86	5.00	5.13
8	5.3	8.7	4.4	2.8	10.0	10.8	11.8	11.8	4.53	4.95	5.31	5.31
9	8.6	12.4	12.0	18.0	8.0	8.2	8.4	8.4	4.54	4.58	4.70	4.74
10	15.5	17.5	8.1	6.0	11.6	11.8	12.0	12.4	4.50	4.60	5.10	5.50

Grup B

N	PTH <sub>1</sub>	PTH <sub>2</sub>	PTH <sub>3</sub>	PTH <sub>4</sub>	TCa <sub>1</sub>	TCa <sub>2</sub>	TCa <sub>3</sub>	TCa <sub>4</sub>	İCa <sub>1</sub>	İCa <sub>2</sub>	İCa <sub>3</sub>	İCa <sub>4</sub>
1	16.6	13.2	13.2	6.2	11.2	12.0	12.0	12.8	4.64	4.77	4.77	5.63
2	101.5	102.3	102.3	101.6	8.8	9.4	10.4	11.2	4.58	4.78	5.20	5.40
3	7.8	3.9	3.9	2.2	11.6	12.0	12.4	12.8	4.44	4.60	4.76	5.10
4	22.0	12.0	10.0	12.0	10.4	11.4	11.6	13.5	4.56	4.64	4.86	5.20
5	20.9	13.4	16.6	14.2	11.2	12.0	12.0	12.8	5.10	5.48	5.76	6.12
6	6.2	5.8	0.3	1.2	10.4	11.2	12.0	13.0	4.46	4.61	5.02	5.89
7	7.6	1.1	4.8	1.6	10.0	11.2	12.0	12.8	4.50	5.07	5.24	5.63
8	14.0	20.0	16.2	12.6	9.2	9.3	9.6	10.7	4.52	4.66	4.84	5.02
9	46.0	23.0	10.0	11.0	9.1	9.1	9.6	11.0	4.50	4.56	4.80	5.10
10	27.2	34.5	13.6	11.0	9.6	9.6	11.2	11.6	4.60	4.70	4.91	5.06

Tablo 5. C ve D gruplarında bazal, 30, 90, 180 inci dakikalardaki paratiroid hormon (PTH, PTH<sub>2</sub>, PTH<sub>3</sub>, PTH<sub>4</sub>) Total kalsiyum (TCa<sub>1</sub>, TCa<sub>2</sub>, TCa<sub>3</sub>, TCa<sub>4</sub>), iyonize kalsiyum (iCa<sub>1</sub>, iCa<sub>2</sub>, iCa<sub>3</sub>, iCa<sub>4</sub>) değerleri.

Grup C

N	PTH <sub>1</sub>	PTH <sub>2</sub>	PTH <sub>3</sub>	PTH <sub>4</sub>	TCa <sub>1</sub>	TCa <sub>2</sub>	TCa <sub>3</sub>	TCa <sub>4</sub>	iCa <sub>1</sub>	iCa <sub>2</sub>	iCa <sub>3</sub>	iCa <sub>4</sub>
1	17.0	9.7	4.8	5.0	9.2	11.0	11.2	11.6	4.50	4.61	4.63	4.66
2	23.0	26.0	22.8	13.0	9.5	10.0	11.2	11.8	4.61	4.83	5.02	5.32
3	12.8	14.7	12.2	18.0	10.8	11.1	11.2	12.6	4.43	4.47	4.47	4.61
4	36.2	32.0	17.4	16.2	8.4	9.0	9.2	9.6	4.56	4.60	4.80	5.00
5	62.5	32.0	11.0	6.0	9.6	9.8	11.0	11.2	4.54	4.87	4.87	5.20
6	57.0	62.0	48.0	20.0	8.6	9.0	9.2	9.6	4.36	4.63	4.70	4.82
7	22.0	20.0	13.0	14.6	10.0	10.4	12.0	12.6	5.20	5.20	5.40	6.20
8	112.0	155.0	106.0	100.4	8.4	10.4	10.8	11.2	4.38	4.40	4.80	5.01
9	45.5	47.0	39.0	20.1	10.0	10.6	11.0	10.6	4.60	5.00	5.42	5.47
10	23.8	17.0	11.7	10.0	9.6	10.0	11.0	12.6	4.50	4.73	4.62	4.92

Grup D

N	PTH <sub>1</sub>	PTH <sub>2</sub>	PTH <sub>3</sub>	PTH <sub>4</sub>	TCa <sub>1</sub>	TCa <sub>2</sub>	TCa <sub>3</sub>	TCa <sub>4</sub>	iCa <sub>1</sub>	iCa <sub>2</sub>	iCa <sub>3</sub>	iCa <sub>4</sub>
1	6.2	6.0	6.4	3.2	8.6	9.0	10.0	11.2	4.28	4.46	4.70	4.90
2	6.3	6.1	8.0	4.0	9.0	10.5	11.2	14.0	4.53	4.60	5.32	6.20
3	9.9	6.7	2.2	4.4	9.0	10.6	10.6	11.0	4.60	4.70	4.86	5.30
4	15.5	12.7	11.9	13.0	10.0	10.8	11.6	12.8	4.87	5.63	5.96	6.00
5	13.7	9.5	6.8	8.0	9.8	9.8	10.6	12.2	5.10	5.12	5.40	5.46
6	25.6	14.6	14.1	14.5	9.2	9.8	10.0	10.8	4.56	4.58	4.76	5.10
7	35.0	33.6	15.1	6.5	9.5	9.4	9.5	10.1	4.93	4.87	4.95	5.09
8	22.5	16.2	7.6	6.0	10.8	11.2	11.2	12.6	4.43	4.60	4.70	4.92
9	17.5	18.0	16.0	14.8	9.6	11.0	12.2	12.6	4.26	4.60	5.20	5.20
10	18.2	17.0	17.9	6.8	9.2	10.2	12.6	12.8	4.47	4.60	5.10	5.18

Tablo 6. E ve F gruplarında bazal, 30, 90, 180 inci dakikalardaki paratiroid hormon (PTH, PTH<sub>2</sub>, PTH<sub>3</sub>, PTH<sub>4</sub>) Total kalsiyum (TCa<sub>1</sub>, TCa<sub>2</sub>, TCa<sub>3</sub>, TCa<sub>4</sub>), iyonize kalsiyum (iCa<sub>1</sub>, iCa<sub>2</sub>, iCa<sub>3</sub>, iCa<sub>4</sub>) değerler.

Grup E

N	PTH <sub>1</sub>	PTH <sub>2</sub>	PTH <sub>3</sub>	PTH <sub>4</sub>	TCa <sub>1</sub>	TCa <sub>2</sub>	TCa <sub>3</sub>	TCa <sub>4</sub>	iCa <sub>1</sub>	iCa <sub>2</sub>	iCa <sub>3</sub>	iCa <sub>4</sub>
1	11.7	9.5	9.8	6.6	8.6	10.0	12.0	12.6	4.26	4.42	4.90	5.02
2	52.0	29.5	12.8	12.0	8.4	8.6	9.2	9.3	3.86	3.92	4.20	4.26
3	2.1	2.3	2.6	2.1	8.8	9.2	10.6	11.8	4.32	4.45	4.70	4.82
4	18.3	10.3	8.2	8.0	9.8	10.0	11.8	12.4	4.82	4.88	5.00	5.16
5	4.5	4.5	4.8	2.6	10.0	11.6	12.0	12.2	4.96	5.20	5.20	5.26
6	12.7	15.0	12.2	10.0	9.2	9.8	11.8	12.4	4.26	4.48	4.95	5.02
7	85.9	68.6	62.7	54.2	10.0	11.6	11.2	12.0	4.83	4.53	5.46	5.63
8	115.5	87.6	91.0	71.6	9.8	10.6	11.0	11.8	4.60	4.83	4.98	5.28
9	25.5	35.9	16.2	16.8	9.2	9.4	9.4	9.8	4.48	4.46	4.90	4.98
10	13.9	21.5	13.4	13.1	8.9	9.2	9.0	11.0	5.53	4.50	4.66	5.40

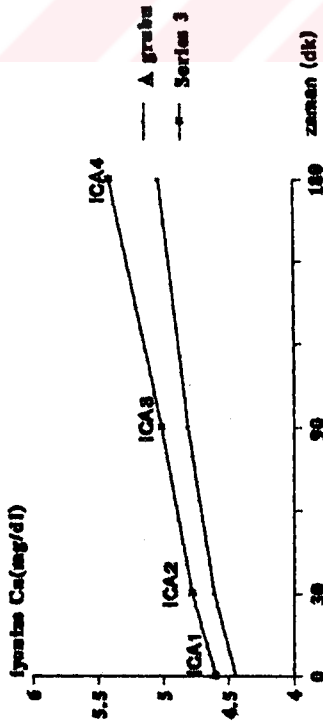
Grup F

N	PTH <sub>1</sub>	PTH <sub>2</sub>	PTH <sub>3</sub>	PTH <sub>4</sub>	TCa <sub>1</sub>	TCa <sub>2</sub>	TCa <sub>3</sub>	TCa <sub>4</sub>	iCa <sub>1</sub>	iCa <sub>2</sub>	iCa <sub>3</sub>	iCa <sub>4</sub>
1	21.0	21.5	13.4	13.1	9.2	9.3	10.5	10.8	4.32	4.36	4.76	5.03
2	20.8	13.8	12.0	9.4	8.9	9.3	12.0	12.2	4.0	4.72	5.02	5.28
3	18.0	5.6	7.5	6.2	10.0	10.2	11.8	13.0	4.74	4.74	5.26	5.28
4	4.7	4.8	4.2	4.0	9.2	9.8	12.0	13.2	4.56	4.73	5.21	5.26
5	20.2	13.6	18.6	21.6	9.8	10.2	11.8	12.8	5.14	5.26	5.28	5.28
6	16.2	14.6	13.0	18.0	8.2	8.9	10.6	11.2	4.20	4.72	5.10	5.18
7	14.5	17.4	4.5	1.6	8.1	8.0	8.8	10.8	4.01	4.08	4.46	4.60
8	12.5	12.2	12.9	3.5	8.5	8.8	8.8	10.0	4.28	4.36	4.42	4.40
9	36.6	23.3	10.0	4.6	10.0	10.8	12.0	11.8	4.82	5.02	5.13	5.18
10	27.3	24.0	16.2	3.8	8.2	8.2	9.3	9.9	4.25	4.26	4.91	4.98

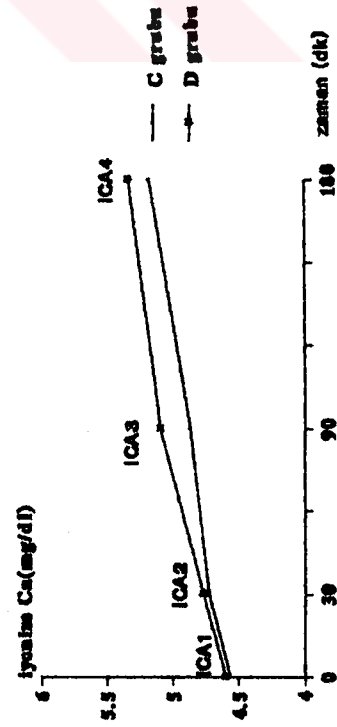
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının 0(1), 30(2), 90(3) ve 180(4)'inci dakikalarda ortalama iyonize kalsiyum (İCa), Total kalsiyum (TCa) ve Paratiroid hormon (PTH) düzeyleri

	Zaman	A	B	C	D	E	F
İCa <sub>1</sub> (mg/dl)	1	4.45±0.17	4.60±0.21	4.56±0.23	4.60±0.27	4.49±0.33	4.43±0.33
İCa <sub>2</sub>	2	4.61±0.24	4.78±0.28	4.73±0.24	4.77±0.35	4.65±0.43	4.62±0.36
İCa <sub>3</sub>	3	4.81±0.28	5.01±0.31	4.87±0.32	5.09±0.39	4.89±0.33	4.95±0.31
İCa <sub>4</sub>	4	5.03±0.34	5.41±0.38	5.13±0.46	5.33±0.43	5.08±0.37	5.04±0.31
TCa <sub>1</sub> (mg/dl)	1	9.28±1.09	10.15±0.97	9.41±0.77	9.47±0.62	9.27±0.59	9.01±0.75
TCa <sub>2</sub>	2	9.61±1.07	10.72±1.22	10.13±0.72	10.23±0.71	10.00±1.00	9.35±0.90
TCa <sub>3</sub>	3	9.90±1.17	11.28±1.04	10.78±0.89	10.95±0.99	10.80±1.19	10.76±1.56
TCa <sub>4</sub>	4	10.30±1.20	11.22±0.98	11.34±1.13	12.01±1.18	11.53±1.14	11.57±1.21
PTH <sub>1</sub> (pg/ml)	1	40.70±51.70	26.90±28.72	41.10±30.10	17.00±8.97	34.20±38.32	19.10±8.51
PTH <sub>2</sub>	2	37.00±40.47	21.60±28.63	41.50±42.87	14.00±8.27	26.80±29.46	15.60±6.68
PTH <sub>3</sub>	3	33.00±33.09	18.10±30.17	28.50±30.38	10.60±5.11	22.30±29.82	10.70±4.07
PTH <sub>4</sub>	4	26.00±27.02	16.20±30.41	22.30±29.28	5.93±5.84	18.40±24.27	8.70±4.30

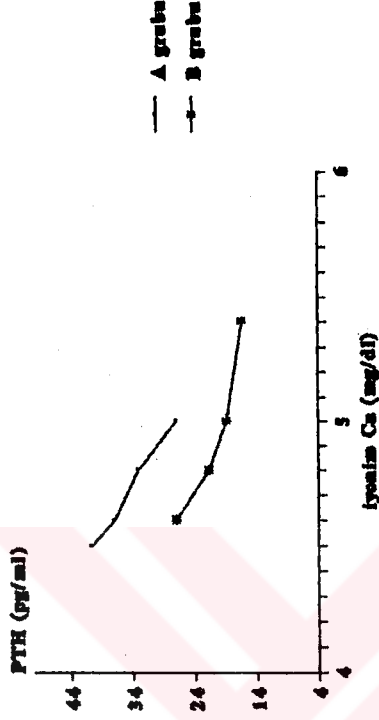




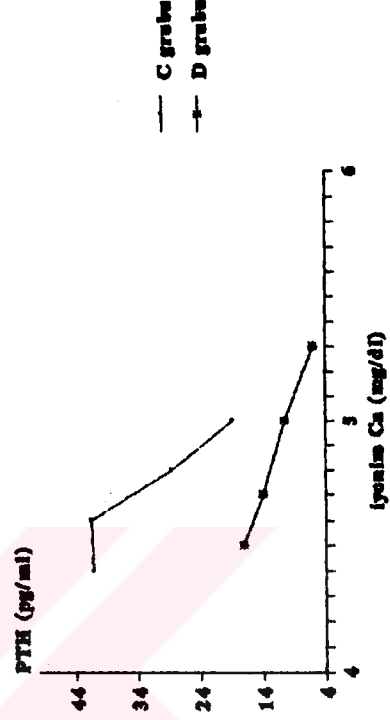
**Sekil-6. Oral Ca yüklemesinden sonra kronik böbrek hastalarında(A) ve kontrollerde(B) Ortalama iCa sonuçları**



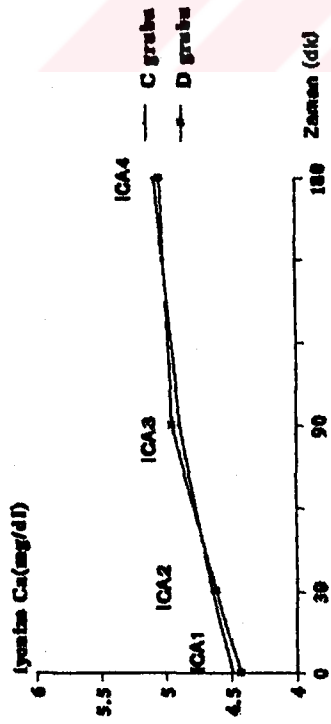
**Sekil-8. Oral Ca ve IV kalsitriol verildikten sonra KB hastalarında (C) ve kontrollerde(D) ortalama iCa değerleri**



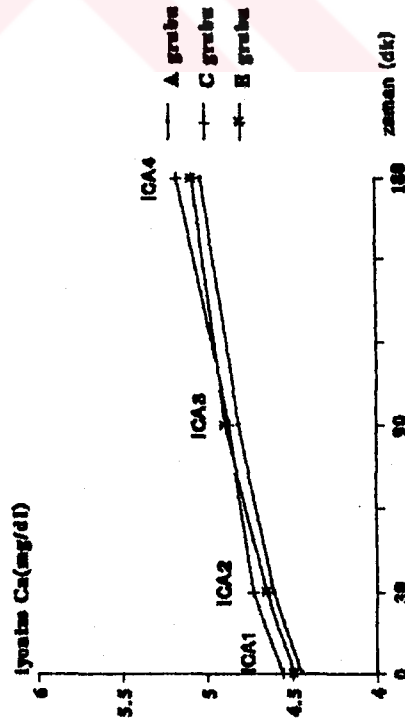
**Sekil-7. Oral Ca verildikten sonra KB hastalarında(A) ve kontrollerde(B) ortalama PTH ve iCa sonuçları**



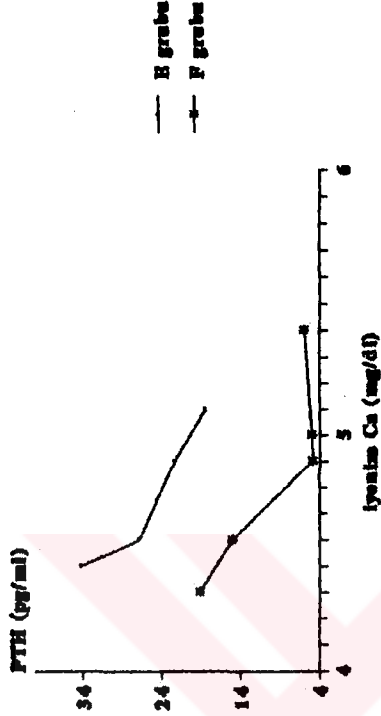
**Sekil-9. Oral Ca ve IV kalsitriol verildikten sonra,KB hastalarında(C) ve kontrollerde(D) ort.PTH ve iCa değerleri**



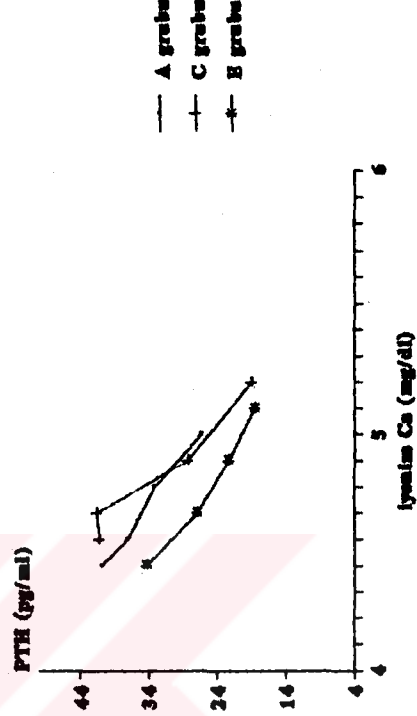
**Sekil 10. Oral Ca ve Oral kalsitriol verilidikten sonra KB hastalarinda(E) ve kontrollerde(F) ortalama iCA degerleri**



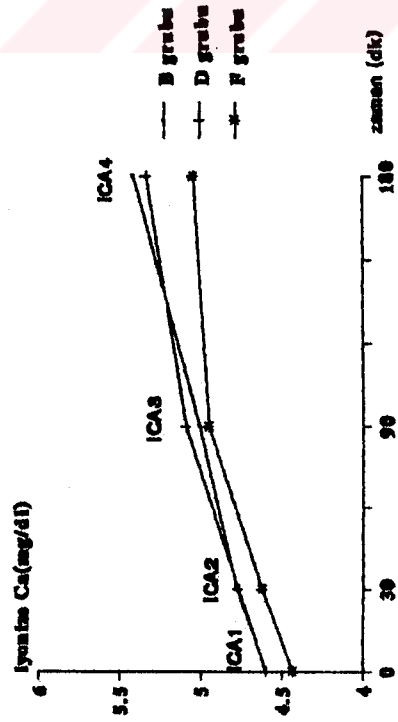
**Sekil-12. Hasta gruplarinda (A,C,E) ortalama iCA degerleri**



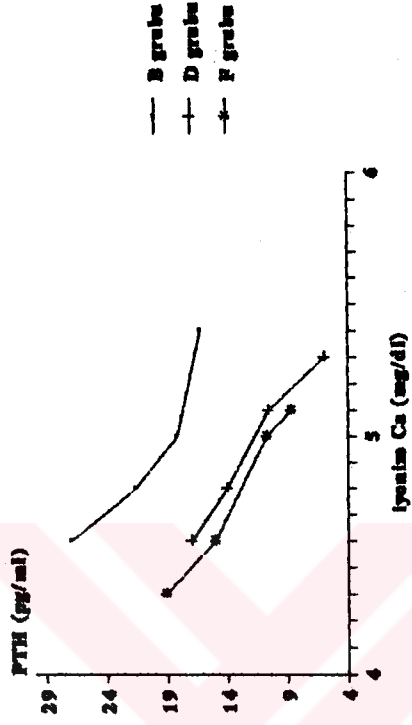
**Sekil-11. Oral Ca ve oral kalsitriol verilidikten sonra KB hastalarinda (E) ve kontrollerde(F) ort.PTH ve iCA degerler**



**Sekil-13. Hasta gruplarinda (A,C,E) ortalama PTH ve iCA degerleri**



Sekil-14. Kontrol gruplarında (B,D,F) ortalama iCA değerleri



Sekil-15. Kontrol gruplarında (B,D,F) ortalama PTH ve iCA değerleri

Normal bireylerde ve erken dönem kronik böbrek hastalığı olan olgularda kan kalsiyum değişikliklerine, PTH duyarlılığını araştırmak amacı ile yaptığımız çalışmada, oral kalsiyum; oral kalsiyum ve intravenöz kalsitriol; oral kalsiyum ve oral kalsitriol verilen tüm hasta ve kontrol gruplarında serum iyonize kalsiyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artma bulundu. Multivariate varians analizinde zaman etkisini gösteren within subject analizinde, tüm gruplarda serum iyonize kalsiyum değerlerinde anlamlı artma vardı ( $p < 0.05$ ). Bazal serum iyonize kalsiyum düzeyinden yükselme yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Bazal ortalama paratiroid hormon düzeyleri hasta gruplarında kontrol gruplarına göre yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Tüm gruplarda bazal ortalama parathormon değerleri laboratuvar normal değerleri içerisindeydi (9-55 pg/ml).

3.6 mmol oral kalsiyum verilen hasta grubunda (Grup A) serum iyonize kalsiyum düzeylerinde bazal değere göre 180'inci dakikada  $\%13.06 \pm 5.80$ , kontrol grubunda (Grup B)  $\%17.74 \pm 6.81$  artış bulundu. Serum iyonize kalsiyum düzeyinde maksimum artma Grup A'da  $0.34 \pm 0.12$  mg/dl, Grup B'de  $0.44 \pm 0.24$  mg/dl idi. Serum iyonize kalsiyum düzeyinde maksimum artış yönünden her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

3.6 mmol oral kalsiyum ve 0.5  $\mu$ g kalsitriol intravenöz verilen hasta grubunda (Grup C) serum iyonize kalsiyum düzeylerinde bazal değere göre 180'inci dakikada  $\%11.96 \pm 5.50$ , kontrol grubunda (Grup D)  $\%16.09 \pm 9.46$  artış bulundu. Serum iyonize kalsiyum düzeyinde maximum artış Grup C'de  $0.32 \pm 0.19$  mg/dl, Grup D'de  $0.44 \pm 0.24$  mg/dl idi. Serum iyonize kalsiyum düzeyinde maksimum artış yönünden Grup C ve Grup D arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

3.6 mmol oral kalsiyum ve 0.5  $\mu$ gr oral kalsitriol verilen hasta grubunda (Grup E) serum iyonize kalsiyum düzeylerinde bazal değere göre 180'inci dakikada  $\%11.26 \pm 9.78$ , kontrol grubunda (Grup F)  $\%8.77 \pm 4.05$  artış bulundu. Serum

iyonize kalsiyum düzeyinde maksimum artış hasta grubunda  $0.39 \pm 0.18$  mg/dl, kontrol grubunda  $0.40 \pm 0.21$  mg/dl idi. Serum iyonize kalsiyum düzeyinde maksimum artış yönünden her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Üç hasta grubu arasında serum iyonize kalsiyum düzeyinde maksimum artma yönünden anlamlı fark saptanmadı. Üç kontrol grubu arasında serum iyonize kalsiyum düzeyinde maksimum artış yönünden fark yoktur.

Multivariate varians analizinde oral kalsiyum; oral kalsiyum ve intravenöz kalsitriol; oral kalsiyum ve oral kalsitriol verilen tüm hasta ve kontrol gruplarında yanıt olarak serum paratiroid hormon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ( $p < 0.05$ ). Bu azalma yönünden hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Grup A'da bazal serum paratiroid hormon düzeylerine göre 180'inci dakikada  $\%46.32 \pm 19.63$ , Grup B'de  $\%56.61 \pm 31.90$  azalma bulundu. Serum paratiroid hormon düzeyinde maksimum azalma Grup A'da  $18.5 \pm 22.15$  pg/ml, Grup B'de  $8.3 \pm 5.96$  pg/ml idi. Serum paratiroid hormon düzeyinde maksimum azalma yönünden her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Grup A'da ölçülen minimum paratiroid hormon düzeyi  $19.17 \pm 24.14$  pg/ml, Grup B'de  $15.78 \pm 30.02$  pg/ml idi. Her iki grup arasında minimum paratiroid hormon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Grup C'de bazal serum paratiroid hormon düzeylerine göre 180'inci dakikada  $\%59.9 \pm 26.9$ , Grup D'de  $\%63.27 \pm 26.50$  azalma gözlenildi. Grup C'de serum paratiroid hormon düzeyinde maksimum azalma  $20.03 \pm 16.18$  pg/ml, Grup D'de  $7.95 \pm 5.02$  pg/ml idi. Grup C ve Grup D arasında serum paratiroid hormon düzeyinde maksimum azalma yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Grup C'de minimum paratiroid hormon değeri  $18.73 \pm 29.33$  pg/ml, Grup D'de  $5.89 \pm 5.01$  pg/ml idi. Her iki grup arasında minimum paratiroid hormon değerleri yönünden anlamlı farklılık bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

Grup E'de bazal serum paratiroid hormon düzeylerine göre 180'inci dakikada  $\%44.42 \pm 26.81$ , Grup F'de  $\%70.92 \pm 19.97$  azalma saptandı. Grup E ve Grup F'de

serum paratiroid hormon düzeyinde maksimum azalma sırası ile  $11.26 \pm 9.78$  pg/ml ve  $8.77 \pm 4.05$  pg/ml idi. Her iki grup arasında serum paratiroid hormon düzeyinde maksimum azalma yönünden anlamlı farklılık bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Grup E'de minimum paratiroid hormon değeri  $18.40 \pm 24.27$  pg/ml, Grup F'de  $6.84 \pm 4.97$  pg/ml olarak bulundu. Her iki grup arasında minimum paratiroid hormon değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Üç hasta grubu (Grup A, Grup C, Grup E) arasında paratiroid hormon düzeylerinde azalma yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Grup A, Grup C, Grup E arasında serum paratiroid hormon düzeyinde maksimum azalma ve minimum PTH değerleri yönünden de anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Üç kontrol grubu (Grup B, Grup D, Grup F) arasında paratiroid hormon düzeylerinde azalma yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Üç grup arasında serum paratiroid hormon düzeyinde maksimum azalma ve minimum paratiroid hormon değerleri yönünden anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarında iyonize kalsiyum ve paratiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler tablo 8'de, istatistiksel veriler tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Kontrol ve hasta gruplarında iyonize kalsiyum ve PTH düzeylerindeki değişiklikler

	A	B	C	D	E	F
İyonize kalsiyumda maksimum artma (mg/dl)	0.34±0.12	0.44±0.24	0.32±0.19	0.44±0.24	0.39±0.18	0.40±0.21
Bazal iyonize kalsiyum değerlerine göre % artma						
İCA1-İCA2	3.68±3.64	4.05±3.25	3.67±3.13	4.03±4.64	3.80±3.52	4.53±5.92
İCA1-İCA3	8.25±5.03	9.03±4.12	6.69±4.86	10.8±7.73	9.09±4.56	12.15±7.35
İCA1-İCA4	13.06±5.81	17.74±6.81	11.96±5.50	16.09±9.46	13.20±4.67	14.33±9.00
PTH'da maksimum düşme (pg/ml)	18.5±22.15	8.03±5.96	20.03±16.18	7.95±5.02	11.26±9.78	8.77±4.05
Bazal PTH değerine göre ölçümlerde % olarak düşme						
PTH1-PTH2	-10.29±26.27	26.41±35.10	6.27±27.52	16.61±15.87	14.49±31.82	17.24±25.86
PTH1-PTH3	-25.78±148.66	43.02±38.33	33.88±29.66	29.93±34.34	28.33±33.74	37.89±24.51
PTH1-PTH4	46.32±19.63	56.61±31.90	59.99±26.90	63.27±26.50	44.42±26.81	70.92±19.97
Minimum PTH (pg/ml)	19.17±24.14	15.78±30.02	18.73±29.33	5.89±5.01	18.40±24.27	6.84±4.97

Tablo 9. Kontrol ve hasta gruplarında iyonize kalsiyum ve PTH düzeylerindeki değişiklikler yönünden istatistiksel incelemeler

	A-B (P)	C-D (P)	D-E (P)	A-C-E (P)	B-D-F (P)
İyonize kalsiyumda maksimum artma	0.2681	0.2681	0.9034	0.6380	0.9266
Bazal iyonize kalsiyum değerlerine göre % olarak artma	0.3075	0.2390	0.5179	0.7477	0.9997
PTH'da maksimum düşme	0.1662	0.0869	0.4616	0.4729	0.9239
Bazal PTH değerlerine göre ölçümlerde % olarak düşme	0.062	0.7567	0.2166	0.1722	0.8382
Minimum PTH	0.7840	0.1892	0.1574	0.9978	0.4035

## KORRELASYON-REGRESYON ANALİZ SONUÇLARI

Korrelasyon çalışmaları hasta grupları kendi içinde, kontrol grupları ise kendi içinde birleştirilerek yapılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarında alkalen fosfataz(ALP) ile paratiroid hormon (PTH) arasında anlamlı bir korrelasyon bulunamadı. Hasta grubunda  $R:-0.0648$ ,  $p>0.05$  ve kontrol grubunda  $R: 0.08202$ ,  $p>0.05$  idi.

Hasta ve kontrol gruplarında fosfat(P) ve paratiroid hormon (PTH) arasında anlamlı korrelasyon saptanamadı. Sonuçlar hasta grubunda  $R:-0.3178$ ,  $p>0.05$  ve kontrol grubunda  $R:-0.3178$ ,  $p>0.05$  olarak bulundu.

Korrelasyon analizinde, hasta ve kontrol grubunda kreatinin klirensi (CrCl) ile paratiroid hormon (PTH) arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Sonuçlar hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $R:0.116$ ,  $p>0.05$ ;  $R:0.07162$ ,  $p>0.05$  idi.

Hasta ve kontrol grubunda Arteriyel PH ile Paratiroid hormon(PTH) arasında anlamlı bir korrelasyon saptanamadı. Sonuçlar hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $R:0.3818$ ,  $p>0.05$ ;  $R:0.01116$ ,  $p>0.05$  idi.

Korrelasyon analizinde hasta grubunda idrar kalsiyumu ile paratiroid hormon arasındaki ilişki incelendiğinde  $R:0.116$ ,  $p>0.05$  ve kontrol grubunda ise  $R:0.07162$ ,  $p>0.05$  olarak saptandı. Her iki grupta da bu değerler anlamlı bulunmadı.

Hasta ve kontrol grubunda idrarda hidroksiprolin/ktreatinin oranı ile paratiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı bir korrelasyon saptanamadı. Sonuçlar hasta grubunda  $R:-0.08719$ ,  $p>0.05$  ve kontrol grubunda  $R:0.394$ ,  $p>0.05$  idi.

Korrelasyon analizinde kemik dansitometresi ölçüm kriterlerinden olan kemik mineral dansitesi (BMD) ve yaşa özel kemik dansitesi (Z) değerleri ile paratiroid hormon değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde hasta grubunda sırası ile  $R:-0.1229$ ,  $p>0.05$  ve  $R:-0.6473$ ,  $p>0.05$  olarak saptandı. Bu veriler ile anlamlı bir ilişki bulunamadı. Kontrol grubu ise sırası ile  $R: 0.13557$ ,  $p>0.05$  ve  $R:0.12580$ ,  $p>0.05$  olarak bulundu. Anlamlı bir korrelasyon saptanamadı.

Korrelasyon analizinde hasta ve kontrol grubunda arteriyel kan gazı PH ile



iyonize kalsiyum değerleri arasında önemli bir ilişki bulunmadı. Sonuçlar hasta grubunda  $R:0.18656$ ,  $p>0.05$ , kontrol grubunda  $R:-0.360$ ,  $p>0.05$  idi.

Hasta ve kontrol grubunda Alkalen Fosfataz ile iyonize kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir korrelasyon bulunmadı. Sonuçlar hasta ve kontrol grubunda sırası ile  $R:-0.14085$ ,  $p>0.05$  ve  $R:0.2583$ ,  $p>0.05$  idi.

Hasta ve kontrol gruplarında korrelasyon analiz sonuçları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarında korrelasyon analiz sonuçları

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
		r	P	r	P
Paratiroid hormon	Alkalen Fosfataz	-0.6844	0.7193	0.08202	0.6665
	Fosfat	-0.0725	0.9697	-0.03104	0.8707
	Kreatinin klerensi	0.12154	0.5223	-0.3178	0.0875
	Arteriyel PH	0.3818	0.0373	0.0116	0.9533
	İdrar kalsiyumu	0.016	0.6432	0.07162	0.7068
	İdrarda				
	Hidroksiporin/Kreat.	-0.0871	0.8374	0.394	0.2589
	BMD	-0.1229	0.5763	0.1355	0.5579
	Z	-0.6473	0.7692	0.1258	0.5972
İyonize Kalsiyum	Arteriyel PH	0.1865	0.3236	-0.360	0.050
	Alkalen Fosfataz	-0.1408	0.4579	0.2583	0.1680

Bazal serum paratiroid hormon düzeyleri yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Serum fosfat düzeyleri yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta ve kontrol grupları arasında bazal serum iyonize kalsiyum düzeyleri yönünden anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Paratiroid bezlerinin ultrasonografik incelemesinde 28 hastanın paratiroid bez lojları normal sınırlar içerisinde değerlendirildi. İki hastanın tiroid bezinin arka yüzünde hipoekoik solid yapıda hiperplazik paratiroid bezi ile uyumlu olabilecek nodüler yapılar saptandı. Her iki hastanın tiroid bezinde solid yapıda değişik çaplarda birkaç adet nodüler yapıda saptandı.



## TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığında gelişen ciddi komplikasyonlardan biri de sekonder hiperparatiroidizmdir.

Sekonder hiperparatiroidizm patogeneğinde fosfat retansiyonu, hipokalsemi, vitamin D metabolizmasında anormallik, paratiroid hormonun kemik dokusundan kalsiyumu mobilize edici etkisine karşı direnç gelişmesi gibi birçok faktör suçlanmaktadır (34,41,44,47,49).

Sekonder hiperparatiroidizmin kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde, glomeruler filtrasyon hızı henüz 60-80 ml/dk düzeylerinde iken gelişmeye başladığı bilinmektedir(86). Kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde kemik dokusunda ve böbrekte paratiroid hormonun biyolojik aktivitesinin arttığını gösteren bulgular saptanmaktadır. Erken dönem kronik böbrek hastalarında kemik dokusunda histomorfometrik incelemelerde osteoklast aktivitesi artmış olarak bulunabilmektedir. Yine bu grup içerisindeki bir çok hastada biyolojik olarak aktif olan paratiroid hormonun bir göstergesi olan cAMP'nin idrarda fraksiyonel atılımının arttığı saptanabilmektedir (87,88).

Günümüzde kantitatif olarak dokunulmamış (intakt) PTH ölçülebilmesi ile birlikte birçok erken dönem kronik böbrek hastasında PTH yüksekliği gösterilebilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinde sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesinde hiperpotaseminin tetik görevi gördüğü kabul edilmektedir. Ancak kronik böbrek hastalarında nefronların ilerleyici kaybına rağmen, glomerüler filtrasyon hızı 25 ml/dk düzeyine azalınca kadar hiperfosfateminin saptanamadığı da bilinmektedir. Bu durum sağlam kalan nefronlardan fosfat atılımının arttığı şeklinde yorumlanmaktadır (2,33,37,76).

Birçok çalışmada erken dönem kronik böbrek hastalarında serum fosfat düzeylerinin normal hatta düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Erken dönem

kronik böbrek hastalarında hücre içerisinde fosfat birikiminin olduğu ileri sürülmektedir. 25(OH)D<sub>3</sub>'ün böbrekte hidroksilasyonunu kontrol eden ana faktörlerden birinin böbrek kortikal hücrelerindeki fosfat düzeyi olduğu bilinmektedir. Dokuda 300 µg/g altında fosfat düzeyleri ana ürün olarak 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> üretiminde, 400 µg/g üzerindeki fosfat düzeylerinin 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> üretiminde artmaya neden olduğu saptanmıştır(34). Diyetteki fosfatın kısıtlanması ile, serum fosfat düzeylerinde değişim olmaksızın serum PTH düzeylerinde düşme olduğu bilinmektedir (69).

Normal bireylerde ve erken dönem kronik böbrek hastalığı olan olgularda kan kalsiyumu değişikliklerine, paratiroid hormon duyarlılığını araştırmak amacı ile yaptığımız çalışmada tüm hasta ve kontrol gruplarında fosfor değerleri laboratuvar normal değerleri içerisinde idi (normal değerleri 2.5-4.5 mg/dl). Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık yoktu

Önceleri erken dönem kronik böbrek hastalarında aralıklı veya sürekli olarak hipokalsemi olduğu, bunun da paratiroid bezlerinde preproparatiroid hormon mRNA sentezini ve PTH salınımını arttırdığı öne sürülmekte idi. Birçok çalışmada serum PTH düzeyleri yüksek bulunan olgularda serum iyonize kalsiyum değerleri çok yakından monitorize edildiği halde hipokalsemi episotları gösterilememiştir. Tam tersine deneysel olarak kronik böbrek yetmezliği geliştirilmiş olan köpeklerde, yüksek kalsiyum içeren diyetlerle beslenerek hiperkalsemi oluşturulduğunda da sekonder hiperparatiroidizmin ortaya çıktığı saptanmıştır. Günümüzde paratiroid hormonun salgılanmasında artış olayında hipokalsemik etkiden çok, paratiroid bezlerinin kalsiyuma gösterdiği duyarlılığın azalması suçlanmaktadır (42,44,51,89).

İleri dönem kronik böbrek yetmezliği olan, özellikle osteomalazi gelişmiş olan hastalarda sıklıkla hipokalsemi saptanmaktadır. Ciddi düzeyde sekonder hiperparatiroidizm gelişmiş olan, yaygın şekilde osteitis fibrozasi olan hastalarda ise serum kalsiyum seviyeleri normal veya yüksek olarak bulunabilmektedir (62).

Biz de çalışmamızda tüm hasta ve kontrol gruplarında serum kalsiyum değerlerini laboratuvar normal sınırları içerisinde bulduk.

Son yıllarda paratiroid hormonun Region spesifik antibody immunoaffinity chromatography, high performance liquid chromatography gibi duyarlı ve özgül yöntemler ile ölçümlerinin yapılabilmesi ile erken dönem kronik böbrek hastalarında paratiroid hormon düzeylerindeki artmalar tespit edilebilmektedir (59). Ancak erken dönem kronik böbrek hastalarında paratiroid hormon değerlerindeki değişikliklerin çok az olabilmesi, o andaki serum kalsiyum düzeyi gibi faktörlerden etkilenebilmesi, tek bir hormon değeri ölçümünün anlamını azaltabilmektedir (86,90).

Kanda 3'den fazla paratiroid hormon formu olduğu, aminoterminal grup içeren formların (intakt ve N fragment) biyolojik olarak aktif, karboksi uç içeren formların ise inaktif olduğu bilinmektedir. Aktif olan dokunulmamış (intakt) paratiroid hormon kandan 10 dakika gibi kısa bir sürede başlıca karaciğer ve böbrekten metabolize olmakta, dolaşımdaki inaktif bölümler ise başlıca böbrekten uzaklaştırılmakta ve bu işlem saatlerce sürmektedir (17,25).

Çalışmamızda paratiroid hormonun dokunulmamış (intakt) formu ölçüldü. Çalışma sırasında görülebilecek değişikliklerin daha kolaylıkla saptanabileceği düşünüldü. Bazal paratiroid hormon düzeyleri yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm hasta ve kontrol gruplarında, oral kalsiyum, oral kalsiyum ve intravenöz kalsitriol, oral kalsiyum ve oral kalsitriol verildikten sonra serum iyonize kalsiyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Ancak serum kalsiyumundaki artış yönünden gruplar arasında farklılık bulunamadı.

Birçok deneysel ve klinik çalışmada geç dönem kronik böbrek yetmezliğinde kalsiyum absorpsiyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir. Böbrek yetmezliğinde kalsiyum malabsorpsiyonunda ana faktörün böbrekte  $1,25(OH)_2D_3$  sentezindeki azalma olduğu bilinmektedir.  $1,25(OH)_2D_3$  barsak epitel hücrelerinde kendine özgü reseptörleri, hücre nükleusunda özgül geni aktive ederek özel bir mRNA yapımını arttırmakta ve kalbindin olarak tanınan kalsiyum bağlayıcı proteinin sentezini sağlamaktadır (10,31,39,91).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün ayrıca luminal membranda fosfotidil kolin sentezini arttırdığı ve bunun sonucu olarak da membranın akışkanlığını ve kalsiyum permeabilitesini arttırdığı bilinmektedir. Kronik böbrek hastalarında 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve analogları ile tedavi sonrası barsak epitel hücrelerinde kalbindin düzeyi artmakta ve kalsiyum absorpsiyonu normale dönmektedir (39).

Slatopolsky ve arkadaşları 1978 yılında Glomeruler Filtrasyon Hızı 50-80 ml/dk olan hastalarda yaptıkları çalışmada serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptadılar. Bu bulgulara rağmen hastalarda serum paratiroid hormon düzeyleri yüksekti (34).

Erken dönem kronik böbrek hastalarında daha sonraki yıllarda yapılan 8 çalışmanın 5'inde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyleri normal veya yükselmiş olarak bulundu. Üç çalışmada ise tam tersine 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyinde azalma saptandı. Bu üç çalışmanın hepsinde bir veya daha fazla hastanın glomerüler filtrasyon hızı 40 ml/dk'nın altında idi. Muhtemelen bu farklılıklar ortalama değeri etkilemekteydi. İlk çalışmada 5 hastanın 2'sinde, üçüncü çalışmada 41 hastanın 17'sinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyleri normal sınırlar içerisinde idi. Bu sonuçlar erken dönem kronik böbrek hastalarında, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hidroksillenmesinde heterojeite olduğunu göstermektedir (34,37,87,92).

Çalışmamızda teknik nedenlerle bazal ve daha sonraki serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyleri ölçülemedi. Bu nedenle çalışmaya aldığımız kronik böbrek hastalarında bazal 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeylerini ve kalsiyum malabsorpsiyondaki katkılarını bilemiyoruz. Erken dönem kronik böbrek hastalarında kalsiyum absorpsiyonunu sağlıklı kontrollerden farklı bulamamız serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün normal düzeylerde olabileceğini akla getirmektedir.

Günümüzde erken dönem ve geç dönem kronik böbrek hastalıklarında sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesinde en az iki ayrı mekanizma olduğu kabul edilmektedir (34).

Erken dönem kronik böbrek hastalarında böbrek kitlesinin ve glomeruler filtrasyon hızının azalması öncelikle hücre içi fosfat birikimine sebep olduğu,

böylece serum iyonize kalsiyum ve  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün  $1\alpha$  hidroksilasyonunda azalma olduğu kabul edilmektedir. Bu olaylara yanıt olarak paratiroid hormon sekresyonu ve salınımı artmaktadır. Paratiroid hormon ise  $1\alpha$  hidroksilasyon aktivitesini arttırmakta böylece  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  normal düzeylerde tutulmaya çalışılmaktadır(34).

İleri dönem kronik böbrek yetmezliğinde ise nefron kitlesinin ve glomerüler filtrasyon hızının daha fazla azalması hem hücre içi hem de hücreler arası fosfat birikimine yol açmakta, böylece plazma kalsiyumundaki düşme ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  yapımındaki baskılanma daha ciddi boyutlara ulaşmaktadır. Paratiroid hiperplazisi gelişen bu hastalarda paratiroid bezlerinde iyonize kalsiyum düzeylerine duyarlılık bozulmakta ve bezlerde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  reseptörlerinin de azalması sonucu olay çözümsüz bir döngüye girmektedir (34,42,43,57).

Çalışmamızda sadece kalsiyum verilen gruplar ile, kalsiyumun yanısıra  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (oral veya intravenöz) verilen gruplar arasında serum kalsiyumunda maksimum artma yönünden istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi.

Birçok çalışma sonucu oral olarak verilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün, intravenöz olarak verilmesine göre barsaktan daha fazla miktarda kalsiyumun absorpsiyonunu sağladığı bilinmektedir (15,39). Oral olarak verilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün intestinal hücre sitoplazmasında bir protein reseptörüne bağlandığına ve burada mRNA sentezinden sorumlu transkriptif bir enzim olan RNA polimeraz II'yi aktive ederek yeni proteinlerin özellikle de kalsiyum bağlayıcı proteinlerin sentezini uyardığına inanılmaktadır (39). Bu klasik teori dışında oral  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün intestinal mukozanın fırçamsı kenarında lipid kompozisyonu etkileyerek kalsiyumun transsellüler geçişini arttırdığı da bilinmektedir(83).

Deneysel olarak kronik böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanlarda yapılan çalışmalarda oral olarak verilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ile tedavi sonrası intestinal kalsiyum absorpsiyonunun düzelmesi için 10-16 saat gerektiği gösterilmiştir (39).

Kronik böbrek hastalığında paratiroid hormon sekresyonunun ekstrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyum değerleri ile kontrolünün bozulduğu bilinmektedir. *İn vivo*

ve invitro çalışmalar sonucu hiperplastik paratiroid bezlerinden paratiroid hormon sekresyonunun baskılanması için daha yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum gerektiği gösterilmiştir. Sekonder hiperparatiroidizm veya primer hiperparatiroidizm gelişmiş olan olgularda, paratiroid bezlerinde adenil siklaz enziminin kalsiyum tarafından inhibisyona daha az hassas olduğu, paratiroid hormon salınımını baskılamak için daha yüksek kalsiyum konsantrasyonlarının gerekli olduğu bilinmektedir (22,46,47,86). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile tedavi sonrası paratiroid bezlerin serum kalsiyum değerlerindeki daha az artışla daha duyarlı hale geldiği de saptanmıştır(93).

Erken dönem kronik böbrek hastalarında yaptığımız çalışmada, sadece oral kalsiyum verilen hasta ve kontrol gruplarında paratiroid hormon düzeylerinde 180'inci dakikada, bazale göre sırası ile %46.32±19.63, %56.61±31.90 azalma bulundu. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Vitamin D ve metabolitlerinin, özellikle 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün paratiroid hormon sentez ve sekresyonu üzerinde direkt olarak baskılayıcı yönde etki ettiği bilinmektedir (91,92,94). Paratiroid bez hücrelerinde D vitaminine ait reseptörler gösterilmiştir. D vitamini ve metabolitleri serum kalsiyum düzeyine bağlı olmaksızın bu reseptörler üzerinden paratiroid hormon sekresyonunu azaltmaktadır (15,42,93,95). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda paratiroid hücre kültürlerinde ve klonlanmış cDNA problemlerinde fizyolojik konsantrasyonlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün hücrelerde prepro PTH ve mRNA içeriğini azalttığı gözlemlenmiştir (32).

Erken dönem kronik böbrek hastalarında oral kalsiyum ile kalsitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)'ün paratiroid hormon sekresyonundaki etkilerini araştırmak amacı ile yaptığımız çalışmada, paratiroid hormon düzeylerinde 180'inci dakikada bazal değere göre, oral kalsiyum ve intravenöz kalsitriol verilen hasta ve kontrol gruplarında sırası ile %59.9±26.9, %63.27±26.59 baskılanma, oral kalsiyum ve oral kalsitriol verilen gruplarda ise %44.42±26.81, %70.92±19.97 baskılanma bulundu. Aradaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Oral veya intravenöz kalsitriol ilave edilen gruplarda sadece oral kalsiyum verilen gruplara göre paratiroid hormon değerlerinde baskılanma yönünden



istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı.

Napoli ve arkadaşları tarafından,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün oral olarak verildiğinde C-24 oksidasyon yolu ile barsakta metabolizasyona uğradığı, ilk geçiş etkisi ile ilacın bir kısmının genel dolaşıma ulaşmadan kayıp olduğu gösterilmiştir(83).

İntravenöz olarak verilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün ise ilk geçiş etkisinin olmamasından dolayı, daha yüksek serum pik değerlerine ulaştığı ve paratiroid bezler de dahil birçok dokuda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabildiği bilinmektedir (82,83).

Ancak bir çok çalışmacı tarafından yapılan pek çok çalışmada oral veya intravenöz  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün paratiroid hormon baskılanması üzerinde akut etkisi gösterilememiştir (92).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , paratiroid bezinde başlıca etkisini mRNA transkripsiyonu üzerinde göstermekte olup, bu etkisinin yarılanma süresi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır(19).

Goodman ve arkadaşları, üremik çocuklarda yaptıkları çalışmada  $4 \mu\text{g}/70 \text{ kg}$  kalsitrolün intravenöz verilmesinden 24 saat sonra bile PTH değerlerinde hiç bir değişiklik tespit edememişlerdir (92).

Kalsitriolün oral olarak alındığında normal insanlarda tritium ile işaretli ve işaretsiz kalsitriol ile yapılan çalışmalar sonucu oral alımdan sonra en üst serum seviyesine 3-6 saatte erişildiği bilinmektedir. Deneysel olarak kronik böbrek yetmezliği geliştirilmiş hayvanların paratiroid bezlerinde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  reseptörlerinin azalmış olduğu saptanmıştır (41,42,92). Bu nedenle özellikle ileri dönem kronik böbrek yetmezliği gelişmiş olan hastalarda daha uzun süre ve yüksek doz kalsitriol tedavisi ile paratiroid hormon düzeylerinde azalma saptanabilmektedir.

Erken dönem kronik böbrek yetmezliği olan 30 hastada yaptığımız çalışmada, paratiroid bezleri ultrasonografik olarak incelendiğinde sadece 2 hastanın paratiroid bezlerinde hiperplazi ile uyumlu olabilecek görüntülere rastlandı.

Yüksek rezolüsyonlu, real time paratiroid ultrasonografisinin, paratiroid hastalıklarını, özellikle de paratiroid adenomlarını saptamada faydalı olduğu bilinmektedir. Paratiroid adenomları çevre tiroid dokusundan ekojeniteleri daha az olarak görünmektedir. Fakat tiroid hastalığı, tiroid nodülleri bulunan hastalarda

yanlış pozitif yorumlara yol açabilmektedir (68).

Hasta gruplarını kendi içerisinde, kontrol gruplarını da kendi içerisinde birleştirerek yaptığımız korrelasyon analizinde paratiroid hormon ile alkale fosfataz, kreatinin klirensi, arteriyel pH, idrar kalsiyumu, idrarda hidroksiprolin/kreatinin, kemik mineral dansitometresi kriterlerinden olan BMD (kemik mineral dansitesi), Z(yaşa özel kemik dansitesi) arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Yine iyonize kalsiyum ile arteriyel pH ve alkale fosfataz arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Bu sonuçlar gruplardaki olgu sayısının az olmasından kaynaklanabilir ve daha fazla sayıda olgunun değerlendirilmesi anlamlı bir ilişkiyi çıkarabilir inancındayız.

Sonuç olarak glomeruler filtrasyon hızı hafifçe dūřmūř, hafif-orta derecede kronik bōbrek hastalıęı olan hastalar ile glomeruler filtrasyon hızı iyice dūřmūř olan, son dōnem kronik bōbrek yetmezlikli hastalar arasında yapılacak bizim çalıřmamıza benzer çalıřmalarda çok daha farklı ve anlamlı sonuçlar bulunacaęına ve tūm bu konuların daha da aydınlıęa kavuřacaęına inanıyoruz.

## ÖZET

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalında izlenmekte olan hafif ve orta derecede kronik böbrek hastalığı olan 30 olguda ve 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda oral kalsiyum, vitamin D<sub>3</sub>'ün oral ve intravenöz formlarının paratiroid hormon üzerindeki etkileri kıyaslandı.

3.6 mmol oral kalsiyum verilen hasta ve kontrol gruplarında, 3.6 mmol oral kalsiyum ve 0.5 µg intravenöz kalsitriol verilen hasta ve kontrol gruplarında, 3.6 mmol oral kalsiyum ve 0.5 µg oral kalsitriol verilen hasta ve kontrol gruplarında serum iyonize kalsiyum değerlerinde 180'inci dakikada bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi. Ancak serum iyonize kalsiyum değerlerindeki artış yönünden hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanamadı. Sadece kalsiyum verilen gruplar ile, kalsiyum yanısıra kalsitriol (oral veya intravenöz) verilen gruplar arasında serum iyonize kalsiyumunda artış yönünden anlamlı farklılık bulunamadı.

3.6 mmol oral kalsiyum verilen hasta ve kontrol gruplarında serum paratiroid hormon düzeylerinde 180'inci dakikada bazal değere göre sırası ile %46.32±19.63, %56.61±91.90 azalma bulundu. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. 3.6 mmol oral kalsiyum ve 0.5 µg intravenöz kalsitriol verilen hasta grubunda serum paratiroid hormon düzeylerinde 180'inci dakikada bazal değere göre %59.9±26.9, kontrol grubunda ise %63.27±26.59 baskılanma bulundu. 3.6 mmol kalsiyum ve 0.5 µg kalsitriol verilen hasta ve kontrol gruplarında ise sırası ile %44.42±26.81, %70.92±19.97 baskılanma bulundu. Aradaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. serum paratiroid hormon düzeylerinde baskılanma yönünden oral kalsiyum, kalsitriol (oral veya intravenöz) verilen gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı.

## KAYNAKLAR

1. Brenner BM, Lazarus JM. Chronic renal failure. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 13 th ed.(Eds Isselbacher KJ,Braunwald E),1274-1283.Mc Graw Hill,1994
2. Slatopolsky E. Renal osteodystrophy. In: Cecil Textbook of Medicine, 19 th ed, (Eds. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC), 1423-1426, Philadelphia, WB Saunders Company, 1992.
3. Woo J, Cannon DC. Metabolic intermediates and inorganic ions. In: Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 18 th ed, (Ed.Henry JB), 140-172, Philadelphia, WB Saunders Company, 1991.
4. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. In: Endocrinol Metab Clin North Am Endocrine crises. 22(2): 363-377, 1993.
5. Intyre M, Stanburg SW. Calcium metabolism and bone disease. Clin Endocrinol Metab 1: 267-304, 1972.
6. Gallagher JC, Riggs GL, Eisman J, et al. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. J Clin Invest 64: 729-736, 1979.
7. Zilva JF, Pannall PR, Mayne PD. Calcium, phosphate and magnesium metabolism. In: Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment. 5 th ed., 172-200, London, Educational Low-Priced Books Scheme, 1992.
8. Brent GA, Leboff MS, Seely EW, et al. Relationship between the concentration and rate of change of calcium and serum intact parathyroid hormone levels in normal humans. J Clin Endocrinol Metab 67: 944-950, 1988.

9. Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med* 328: 503-505, 1993.
10. Kayne LH, Koteva A, Campbell AV, et al. Calcium Metabolism. In: *Textbook of Nephrology*, 3 rd ed, (Eds. Massry SG, Glasscock RJ), 327-345, Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
11. Root AW, Diamond FB. Disorders of calcium and phosphorus metabolism in adolescents. In: *Endocrinol Metab Clin North Am Adolescent Endocrinology* 22(3): 573-607, 1993.
12. Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism. In: *Harper's Biochemistry*, 22 nd ed, (Eds. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW), 492-498, London, Lange Medical Publications, 1990.
13. Kayne LH, Koteva A, Brautbar N, et al. Phosphate Metabolism. In: *Textbook of Nephrology*, 3 rd ed, (Eds. Massry SG, Glasscock RJ), 380-398, Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
14. Bloor JH. Mineral metabolism. In: *Medical Biochemistry*, 2 nd ed (Eds. Bhagavan NV), 858-863, Boston, Jones and Barlett Publishers, 1992.
15. Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi Y, et al. The Oral 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> pulse therapy in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism *Nephron* 57: 23-28, 1991.
16. Hodgson SF, Hurley DL. Acquired Hypophosphatemia. In: *Endocrinol Metab Clin North Am. Endocrine crises.* 22(2): 397-411, 1993.
17. Martin KJ, Hruska KA, Freitag JJ, et al. The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N Engl J Med* 301: 1092-1097, 1979.

18. Buckle R, Martin TJ. Biosynthesis of parathyroid hormone. In: Clin Endocrinol Metab Disorders of the parathyroid glands. (Eds. Bierich JR, Bondy PK, Hall R, Loraine JA, Schwarz K), 3(2):199-215, London, WB Saunders Company, 1974.
19. Kayaalp SO. Tibbi Farmakoloji. Altıncı baskı, Cilt 3, s 2665-2715, 1993.
20. Brown EM, Broadus AE, Brennan MF, et al. Direct comparison in vivo and in vitro of suppressibility of parathyroid function by calcium in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 48: 604-610, 1979.
21. Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. Direct regulation by calcium of cytoplasmic messenger ribonucleic acid coding for pre-proparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. J Clin Invest 72: 1851-1855, 1983.
22. Tohme JF, Bilezikian JP, Clemens TL, et al. Suppression of parathyroid hormone secretion with oral calcium in normal subjects and patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 70: 951-956, 1990.
23. Korkor AB. Reduced binding of [<sup>3</sup>H] 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the parathyroid glands of patients with renal failure. N Eng J Med 316: 1573-1577, 1987.
24. Enders BD, Rude R. Mineral and bone metabolism. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2 nd ed. (Eds. Burtis CA, Ashwood ER), 1886-1973, Philadelphia, WB Saunders Company, 1994.
25. Buckle R. The physiology of PTH. In: J Clin Endocrinol Metab Disorders of the parathyroid glands (Eds. Bierich JR, Bondy PK, Hall R, Loraine JA, Schwarz K), 3(2): 345-389, London, WB Saunders Company, 1974.

26. Gallagher JC, Riggs BL, Jerpbak CM, et al. The effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone in normal and osteoporotic women. *J Lab Clin Med* 95: 373-385, 1980.
27. Marcus R, Madvig P, Young G. Age related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 58: 223-230, 1984.
28. Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D metabolites. In: *Textbook of Nephrology*, 3rd ed, (Eds. Massry SG, Glasscock RJ), 215-226, Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
29. Fraser DR. Vitamin D. *The Lancet* 345: 104-107, 1995.
30. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 320: 980-991, 1989.
31. Varghese Z, Moorhead JF, Farrington K. Effect of 24,25-Dihydroxycholecalciferol on intestinal absorption of calcium and phosphate and on parathyroid hormone secretion in chronic renal failure. *Nephron* 60: 286-291, 1992.
32. Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> of transcription of the pre-parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 119: 2864-2866, 1986.
33. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. *N Engl J Med*. 286: 1093-1099, 1972.
34. Feinfeld DA, Sherwood LM. Parathyroid hormone and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in chronic renal failure. *Kidney Int* 33: 1049-1058, 1988.

35. Sherwood LM. Vitamin D, parathyroid hormone and renal failure. *N Engl J Med* 316: 1601-1602, 1987.
36. Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259: 432-437, 1990.
37. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 19: 303-317, 1992.
38. Winterborn MH, Mace PJ, Heath DA, et al. Impairment of renal function in patients on  $1\alpha$ -hydroxycholecalciferol. *The Lancet* 1:150-151, 1978.
39. Avioli LV, Scott S, Lee SW. Intestinal calcium absorption: Nature of defect in chronic renal disease. *Science* 166: 1154-1156, 1969.
40. Dunstan CR, Hills E, Normon AW, et al. The pathogenesis of renal osteodystrophy: Role of vitamin D, aluminium, parathyroid hormone, calcium and phosphorus. *Q J Med* 55(217): 127-144, 1985.
41. Merke J, Hügel V, Zlotkowski A, et al. Diminished parathyroid  $1,25$  (OH) $_2$ D $_3$  receptors in experimental uremia. *Kidney Int* 32: 350-353, 1987.
42. Brown AJ, Dusso AS, Lopez HS, et al.  $1,25$  (OH) $_2$ D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 35: 19-23, 1989.
43. Rudnicki M, McNair P, Transbol I, et al. Lack of relationship between parathyroid hormone and  $1,25$ -Dihydroxyvitamin D in chronic renal failure. *Nephron* 58: 144-149, 1991.



44. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan YL, et al. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 78: 1097-1102, 1986.
45. Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, et al. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 172-179, 1982.
46. Malluche HH, Faugere MC. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 321: 317-318, 1989.
47. Massry SG, Coburn JW, Lee DBN, et al. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. *Ann Int Med* 78: 357-364, 1973.
48. Freitag J, Martin KJ, Hruska KA, et al. Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 298: 29-32, 1978.
49. Mitlak BH, Alpert M, Lo C, et al. Parathyroid function in normocalcemic renal transplant recipients : Evaluation by calcium infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 72; 350-355, 1991.
50. Massry SG. Pathogenesis of uremic toxicity. In: *Textbook of Nephrology*, 3 rd ed, (Eds. Massry SG, Glasscock RJ), 1270-1303, Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
51. Conforty A, Shainkin-Kestenbaum R, Shoshan V, et al. Renal cortical mitochondrial transport of calcium in chronic uremia. *Kidney Int* 34: 327-332, 1988.
52. Massry SG. Is parathyroid hormone a uremic toxin? *Nephron* 19: 125-130, 1977.

53. Ni Z, Smogorzewski M, Massry SG. Derangement in acetylcholine metabolism in brain synaptosomes in chronic renal failure. *Kidney Int* 44: 630-637, 1993.
54. Chervu I, Kiersztejn M, Alexiewicz JM, et al. Impaired phagocytosis in chronic renal failure is mediated by secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 41: 1501-1505, 1992.
55. Bogin E, Massry SG, Levi J, et al. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest* 69: 1017-1025, 1982.
56. Baczynski R, Massry SG, Kohan R, et al. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 27: 718-728, 1985.
57. Sağlıkeş Y, Massry SG, İseki K, Nadler JL, et al. Effect of PTH on blood pressure and response to vasoconstrictor agonists. *Am J Physiol* 248 F674-F681, 1986.
58. Andress DL, Pandian MR, Enders DB, et al. Plasma insulin-like growth factors and bone formation in uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 36: 471-477, 1989.
59. Andress DL, Endres DB, Maloney NA, et al. Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 1163-1169, 1986.
60. Voigts A, Felsenfeld AJ, Andress D, et al. Parathyroid hormone and bone histology: Response to hypocalcemia in osteitis fibrosa. *Kidney Int* 25: 445-452, 1984.
61. Malluche HH, Faugere MC. Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38: 193-211, 1990.

62. Massry SG. Divalent ion metabolism and renal osteodystrophy. In: Textbook of Nephrology, 3 rd ed, (Eds. Massry SG, Glassock RJ), 1441-1474, Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
63. Kurz P, Faugere MC, Bognar B, et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 46: 855-861, 1994.
64. Tonner DR, Schlechfe JA. Neurologic complications of thyroid and parathyroid disease. In: *Med Clin North Am Contemporary clinical neurology*. 77(1): 251-265, 1993.
65. Mitsudomi T, Tateishi M, Oka T, et al. Dorsal mass in hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Ann Thorac Surg* 48: 426-427, 1989.
66. Ford EJ, Chandran PKG, Graefe HH. Parathyroid calcification as a complication of secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 57: 498-499, 1991.
67. Zatouroff M. *Physical Signs in General Medicine*. 10 th ed. 268-269. London, 1990.
68. Winzelberg GG. Parathyroid imaging. *Ann Int Med* 107: 64-70, 1987.
69. Coburn JW, Salusky IB. Control of serum phosphorus in uremia. *N Engl J Med* 320: 1140-1142, 1989.
70. Ibels LS, Alfrey AC, Haut L et al. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med* 298: 122-126, 1978.
71. Druml W, Mitch WE. Protein-restricted diets and progression of renal failure. *Blood Purification* 6: 285-298, 1988.

72. Lindenau K, Kokot F, Fröhling PT. Suppression of parathyroid hormone by therapy with a mixture of keto analogues/amino acids in hemodialysis patients. *Nephron* 43: 84-86, 1986.
73. Herez G, KRaut JA, Andress DA, et al. Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 12: 314-319, 1986.
74. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 315: 157-161, 1986.
75. Renaud H, Atik A, Herve M, et al. Evaluation of vascular calcinosis risk factors in patients on chronic hemodialysis: Lack of influence of calcium carbonate. *Nephron* 48: 28-32, 1988.
76. Cordova HR, Benabe JE, Maldonado MM. Clinical manifestations and complications of the uremic state. In: *The principles and practice of nephrology 2 nd ed.* (Eds. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S), 690-699, Philadelphia, BC Decker Inc., 1991.
77. Watson AR, Kooh SW, Tan CS, et al. Renal osteodystrophy in children on CAPD: A prospective trial of 1-alpha-hydroxycholecalciferol therapy. *Child Nephrol Urol* 89(9): 220-227, 1988.
78. Henderson RG, Ledingham JGG, Oliver DO, et al. Effect of 1,25 Dihydroxycholecalciferol on calcium absorption, muscle weakness, and bone disease in chronic renal failure. *The Lancet* 1: 379-384, 1974.
79. Herrmann P, Ritz E, Schmidt H, et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients. A randomized prospective trial. *Nephron* 67: 48-53, 1994.

80. Okada K, Kinoshita Y, Takahashi S. Oral 1,25-Dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> minipulse therapy. *Nephron* 67: 121-122, 1994.
81. Quarles LD, Davidai GA, Schwab SJ, et al. Oral calcitriol and calcium: Efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 34: 840-844, 1988.
82. Muramoto H, Haruki K, Yoshimura A, et al. Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>. *Nephron* 58: 288-294, 1991.
83. Slatopolsky E, Weerts C, Thielen J, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74: 2136-2143, 1984.
84. Kaye M, D'amour P, Henderson J. Elective total parathyroidectomy without autotransplant in end-stage renal disease. *Kidney Int* 35: 1390-1399, 1989.
85. Jacob AI, Lanier D, Canterbury J, et al. Reduction by cimetidine of serum parathyroid hormone levels in uremic patients. *N Engl J Med* 302: 671-674, 1980.
86. John A, Thomas M, Dick Ian, et al. Parathyroid function in mild to moderate renal failure: Evaluation by oral calcium suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1436-1438, 1994.
87. Llach F, Massry SF. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 601-606, 1985.
88. Malluche HH, Faugere MC. Effect of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> administration on bone in patients with renal failure. *Kidney Int* 38: 48-53, 1990

89. Goldsmith RS, Johnson WJ, Arnaud CD. The hyperparathyroidism of renal failure. Pathophysiology and treatment. In: Clin Endocrinol Metab. Disorders of the parathyroid glands, (Eds. Bierich JR, Bondy PK, Hall R, Lorocine JA, Schwarz K.), 3(2): 305-325, London, WB Saunders Company, 1974.
90. Pietila K, Mörsky P, Pasternack A, et al. Intact parathyroid hormone, ionized calcium and calcium infusion test in the evaluation of hyperparathyroidism in chronic renal failure. Nephron 47: 284-289, 1987.
91. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, et al. Influence of Vitamin D on parathyroid function in the elderly. J Clin Endocrinol Metab 75: 494-501, 1992.
92. Delmez JA, Tindira C, Grooms P, et al. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-Dihydroxyvitamin D. J Clin Invest 83: 1349-1355, 1989.
93. Shigematsu T, Kawaguchi Y, Unemura S, et al. Suppression of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients by single oral weekly dose of 1,25-dihydroxycholecalciferol. Int Med 32(9): 695-701, 1993.
94. Bellazzi R, Romanini D, Bacchella L, et al. Acute effects of repetitive hemodialysis on circulating immunoreactive parathyroid hormone levels in uremic patients undergoing vitamin D (Calcitriol) therapy. Nephron 57: 273-282, 1991.
95. Szabo Andas, Merke Jurgen, Beler Eric, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. Kidney Int 1049-1056, vol 35, 1989.