

Üremi'deki Hiperparatiroidizme CaCO_3 ve CaCO_3 + Kalsitriol Tedavilerinin Etkileri

Mahmut Yavuz*, Mustafa Güllülü*, Kamil Dilek**, Yüksel Karakoç***, Mustafa Yurtkuran****

ÖZET. Farklı etiyolojik tanılara sahip hemodiyaliz programındaki 20 olguda sekonder hiperparatiroidizm üzerine CaCO_3 ile CaCO_3 Kalsitriol tedavilerinin etkileri araştırıldı.

Üç ay süreyle 3 gr/gün CaCO_3 uygulanan dönem sonunda serum kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeylerinde artış ($p < 0.05$), serum fosfor ve intakt parathormon düzeylerinde de azalma ($p < 0.05$) saptadık. Bir aylık temizlenme döneminden sonra, 3 gr/gün CaCO_3 ile haftada iki kez oral 0.5 µg Kalsitriol tedavisi uygulanan ikinci üç aylık dönem sonunda da serum kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeylerinde artış ($p < 0.01$), intakt parathormon düzeyinde azalma ($p < 0.01$), serum fosfor düzeyinde de azalma ($p < 0.05$) saptadık.

Sonuç olarak sekonder hiperparatiroidi tedavisinde CaCO_3 Kalsitriol kombinasyonunun daha etkili olduğunu ve uygulanan dozlarda hiperkalsemiye yol açmadan güvenle kullanılabileceği kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler. Üremi .Hiperparatiroidizm .Kalsiyum Karbonat .Kalsitriol.

The Effects of CaCO_3 and CaCO_3 + Calcitriol Therapy in Uremic Hyperparathyroidism

SUMMARY. The effects of CaCO_3 and CaCO_3 Calcitriol therapy on secondary hyperthyroidism in 20 cases with different etiologic diagnosis in hemodialysis program were investigated. We established increases in serum calcium and ionized calcium levels ($p < 0.05$) and decreases in serum phosphorus and intact parathormon levels at the end of a 3 - month term in which 3 gr/day CaCO_3 administration was given. after a one-month wash-out period, we observed increase in serum calcium and ionized calcium levels ($p < 0.001$) and decreases in intact parathormon level ($p < 0.01$) and in serum phosphorus level ($p < 0.05$) at the end of the second 3-month period during which 3 gr/day CaCO_3 and 0.5 µg oral twice week calcitriol administration was employed.

As a result, we came to the conclusion that in the treatment of secondary hyperparathyroidism, combination of CaCO_3 Calcitriol is more effective and could be used safely without leading to hypercalcemia in the doses applied.

Key Words. Uremia .Hyperparathyroidism .Calcium Carbonate .Calcitriol.

Üremili olgularda hiperparatiroidizmin gelişmesinde biri erken, diğeri geç Kronik Böbrek Yetmezliğinde (KBY) olmak üzere fosfor, iyonize kalsiyum ve $1.25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün rol oynadığı iki varsayım mevcuttur. Birincisi, erken KBY'de; azalmış nefron kitlesi ve GFR, öncelikle intrasellüler olmak üzere fosfat retansiyonuna yol açarak serum iyonize kalsiyumunu düşürür ve $25 (\text{OH}) \text{D}_3$ 'ün 1. alfa hidroksilasyonunu azaltır. İkinci varsayım ise ilerlemiş KBY'de; nefron kitlesinde ve GFR'daki çok belirgin azalma, intrasel-

lüler ve ekstrasellüler fosfat retansiyonuna ikincil belirgin $1.25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ süpresyonu ve plazma kalsiyumunda azalmaya yol açar. Üremik ortam hem paratiroid hiperplazisi hem de kalsiyuma duyarlılık eşğini değiştirmesi ve $1.25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün paratiroid bezi reseptörlerine bağlanmasının azalması nedenleriyle paratiroid bezinin sensitivitesinde azalmaya yol açar¹.

Fosfor bağlayıcı olarak deneysel ve klinik çalışmalarda çoğunlukla kalsiyumlu bileşikler kulla-

* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

** Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

*** Araş. Gör.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**** Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

nılmaktadır. CaCO_3 'ün hem alkalize tuzu olması hem de daha fazla kalsiyum içermesi tercih nedeni olmaktadır. Gastrointestinal sistemde iyi tolere edilmektedir. Tadı hoş ve alımı kolay bitkisel formları mevcuttur. Asit ortamda daha iyi çözümlenir. Yüksek dozda kullanılırsa diyare görülebilmektedir²⁻⁴.

Kalsitriolün ise, paratiroid bezlerde PTH gen transkripsiyonunu engelleyerek pre-pro-PTH sentezini azalttığı, paratiroid bezlerin kalsiyuma hassasiyetini arttırdığını ve paratiroid hücrelerin çoğalmasını inhibe ederek PTH yapımını azalttığı öne sürülmektedir. Bu nedenle şiddetli hiperparatiroidi varlığında, yani intakt PTH'un plazma konsantrasyonu normalin üst sınırının iki katından fazla ise ve plazma fosforu, fosfor bağlayıcılar ile 1.6 mmol/l'in altında tutulmasına rağmen hiperkalsemi devam ediyorsa veya alkali fosfataz artışı devam ediyorsa kalsitriol kullanılması önerilmektedir⁸.

Bu çalışmada CaCO_3 ve CaCO_3^+ Kalsitriol tedavilerinin sekonder hiperparatiroidi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Merkezinde diyalize giren 20 KBY'likli hastada yapıldı. Paratiroidektomi yapılan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Tüm olgularda iPTH düzeyleri yüksekti.

Yaş Ortalaması : 37.2 ± 16.1 yaş (12-65 yaş)

Diyaliz Yaş Ort : 4.6 ± 3.1 yıl (1-9 yıl)

Cins : 8 erkek, 12 kadın

Primer Tanı : Primer Glomerulopati : 5
(FSGN, RPGN 2, Kr.G.N., MGN)

Diabetik Nefropati : 1
Kistik Böbrek Has. : 3
Alport Sendromu : 1
Henoch-Shönlein : 1
Bilinmeyenler : 9

Antitüberküloz Tedavi : 1

rHuEPO Tedavisi : 8

Diyaliz Membran Tipi : 17 Cuprophan,
3 Polisülphan

HBsAg (+) : 3

Diyaliz Sayısı (Hafta) : 3 seans 14,
2 seans 5, 1 seans 1

Çalışma kapsamındaki olgulara erişkinlerde 0.5 gr/kg/gün, çocuklarda 1-1.5 gr/kg/gün proteinli, 1600 mg/gün kalsiyum ve 600 mg/gün inorganik

fosfor içeren diyet uygulandı. En az bir yıl öncesinden başlayan ve çalışma boyunca reverse osmozis yöntemiyle elde edilen deiyonize su ve litrede 3.5 mEq/L elemental kalsiyum ve 35 mEq/L Asetat içeren diyalizat ile diyaliz yapıldı. Olguların tamamında çalışmadan 1 ay öncesinde kalsiyum fosfor metabolizmasını etkileyecek tüm ilaçlar kesildi. 3 ay süresince 3 gr/gün CaCO_3 (1.2 gr elemental kalsiyum) toz halinde oral yoldan verildi. Takiben 4 hafta süreyle CaCO_3 kesildi. Sonra 3 gr/gün CaCO_3^+ 0.5 µg haftada 2 kez p.o. Kalsitriol tedavisi 3 ay süreyle uygulandı.

Bulgular

CaCO_3 tedavisi uygulanan dönemde ortalama serum kalsiyum düzeyi 8.7 mg/dl'den 9.3 ± 0.6 mg/dl'ye (p < 0.05), iyonize kalsiyum düzeyi 0.92 ± 0.13 mmol/L'den 0.99 ± 0.14 mmol/L'ye (p < 0.05) yükselirken fosfor ve iPTH düzeyleri anlamlı olarak düştü (p < 0.05) (Tablo: I).

Tablo: I- CaCO_3 tedavisi uygulanan olguların sonuçları

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİNİN		
		1. AYI	2. AYI	3. AYI
Eritrosit (milyon/mm ³)	2.9 ± 0.6	3.0 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.0 ± 0.7
Lökosit (mm ³)	4520 ± 1678	4500 ± 1586	4860 ± 2517	4920 ± 2078
Hemoglobin (gr/dl)	8.1 ± 1.4	8.0 ± 2.6	8.3 ± 1.6	8.2 ± 1.8
Hematokrit (%)	25.8 ± 5	25.7 ± 6.9	27.5 ± 6.0	26.1 ± 6.0
Üre (mg/dl)	154 ± 41	165 ± 37	170 ± 44	179 ± 53
Kreatinin (mg/dl)	12.8 ± 3.7	13.6 ± 4.1	12.4 ± 3.8	12.8 ± 4.1
Kalsiyum (mg/dl)	8.7 ± 0.9	9.0 ± 1.1	9.2 ± 0.8	9.3 ± 0.6*
Fosfor (mg/dl)	6.8 ± 2.2	7.0 ± 2.4	6.6 ± 2.3	6.0 ± 2.0*
Alk. Fosfataz (Ü/L)	427 ± 292	487 ± 315	460 ± 312	377 ± 314
iPTH (pg/ml)	263 ± 0.13	268 ± 207	213 ± 145	187 ± 139*
i-Kalsiyum (mmol/L)	0.92 ± 0.13			0.99 ± 0.14*
Alüminyum (µg/L)	23.0 ± 21			23.8 ± 18.8

* p < 0.05

Aynı hasta grubuna bir aylık ilaçsız temizlenme döneminden sonra CaCO_3^+ Kalsitriol kombinasyonu uygulandığı dönemde ise iyonize kalsiyum ve kalsiyum düzeylerindeki artışlar istatistiksel yönden daha anlamlı idi (p < 0.01). Serum fosfor

düzeyindeki azalma benzerdi ($p < 0.05$). iPTH düzeyindeki azalmaya ek olarak serum alkali fosfataz düzeyinde de anlamlı düşüş saptandı ($p < 0.05$) (Tablo: II).

Tablo: II- CaCO_3 kalsitrol tedavisi sonuçları

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİNİN		
		1. AYI	2. AYI	3. AYI
Eritrosit (milyon/mm ³)	3.0 ± 0.7	3.0 ± 0.7	3.1 ± 0.9	3.1 ± 0.6
Lökosit (mm ³)	4810 ± 1920	4555 ± 2300	5420 ± 2681	4910 ± 1746
Hemoglobin (gr/dl)	8.3 ± 1.7	8.4 ± 1.8	8.7 ± 2.3	8.5 ± 1.6
Hematokrit (%)	26.0 ± 6.3	26.4 ± 6.2	26.8 ± 7.9	26.9 ± 5.4
Üre (mg/dl)	181 ± 45	183 ± 58	162 ± 34	170 ± 48
Kreatinin (mg/dl)	12.0 ± 3.4	11.8 ± 3.6	11.6 ± 3.2	11.2 ± 3.1
Kalsiyum (mg/dl)	8.9 ± 1.0	9.0 ± 1.2	9.4 ± 1.3*	9.5 ± 1.2**
Fosfor (mg/dl)	7.2 ± 2.3	6.9 ± 1.9	6.4 ± 2	6.2 ± 1.8*
Alk. Fosfataz (Ü/L)	329 ± 324	294 ± 406	266 ± 363*	271 ± 358*
iPTH (pg/ml)	236 ± 204	191 ± 221	143 ± 80*	138 ± 137**
i-Kalsiyum (mmol/L)	0.98 ± 0.13	--	--	1.07 ± 0.1**
Alüminyum (µg/L)	23.8 ± 18.8	--	--	20.9 ± 19.6

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Tartışma

Üremideki hiperparatiroidizmin önlenmesi hipokalsemi ve hiperfosfatemiyi tablosunun düzeltilmesine bağlıdır. Bu nedenle; dışardan kalsiyum vermek, vitamin D'nin 1 alfa hidroksilat derivelerini kullanmak ve barsakta fosfat bağlayan ajanlar kullanmak tedavi seçenekleri olarak kabul edilmektedir¹. Alüminyumlu bileşikler vücutta alüminyum birikimine ve ansefalopati, osteomalasi gibi ciddi yan etkilere neden olduğundan tercih edilmemektedir^{8,9}.

Kalsiyumlu bileşiklerin ise fosfor bağlama yetenekleri bakımından, alüminyumlu bileşikler kadar etkili olabildikleri ve alüminyuma bağlı yan etkileride önleyebildikleri birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. Moriniere P. ve ark.¹¹ 6 gr/gün dozundaki CaCO_3 'ün 4 gr/gün dozundaki $\text{Al}(\text{OH})_3$ 'e eşdeğerde plazma fosfor, kalsiyum, alkali fosfataz ve PTH düzeylerini sağladığını göstermişlerdir. Sperschneider H.² 4.5-9 gr/gün CaCO_3 'ü 9 ay süreyle verdiğini ve hastaların % 77'sinde fosfor, alkali fosfataz ve mPTH daki azalma ile serum kalsiyumundaki artışın anlamlı düzeylerde olduğunu göstermiştir².

Fosfor bağlayıcı kalsiyum tuzlarının $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ile birlikte verilmesinin hiperkalsemi riskini artırdığı bilinen bir gerçektir. Hiperkalseminin her vakada görülmesi bile absorbe edilen kalsiyumun yumuşak dokularda depolanabileceği iddia edilmektedir. Malluche H. ve ark.¹⁰ kalsitriol tedavisi ile CaxP oranının 55 'in altında, fosforun normal sınırlarda ve kalsiyumun üst sınırlarda tutulmasının ideal olacağını ve oral kalsitriole cevap yoksa iv yoldan verilmesi gerektiğini söylemektedir. 47 vakalık bir seride, CaCO_3 ile birlikte 4 µg Kalsitriol (2 / hafta) kullanılan olgularda tehlikeli hiperkalsemi atakları görüldüğü bildirilmektedir¹⁰. Başka bir çalışmada ise 3 gr/gün CaCO_3 + 0.25 µg /gün oral kalsitriol kullanımı ile vakaların 1/4'ünde hiperkalsemi gözlemlendiği bildirilmektedir³.

Bizde çalışmamızda tek başına CaCO_3 tedavisi uyguladığımız periyotta serum kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeylerinde anlamlı artışlar elde ettik. Fakat kalsitriol ile kombine edildiği dönemdeki artışlar istatistiki yönden daha anlamlı idi. Ayrıca iPTH düzeyi bu dönemde daha iyi baskılanmış ve kemik döngüsünün önemli takip kriterlerinden alkali fosfataz düzeyide anlamlı olarak azaldı. Hiperkalsemi atağına her iki dönemde de rastlamadık. Hiperkalseminin görülmemesini ise uygulanan kalsiyum dozlarının ılımlı düzeyde tutulmasına ve kalsitriolün haftada iki kez toplam 1 µg/gün dozunda kullanılmasına bağlı olabileceği düşünülebilir. Literatürde yüksek dozlarda hiperkalsemi görüldüğü bildirilmektedir¹².

Sonuç olarak; bu literatür verileri ve kendi bulgularımız bize, 3 gr/gün CaCO_3 + 1 µg/hafta kalsitriol kombinasyonunun sekonder hiperparatiroidi tedavisinde hiperkalsemiye neden olmadan kullanılabileceğini ve CaCO_3 'a göre daha etkili olabileceğini göstermiştir.

Yrd. Doç. Dr. Mahmut YAVUZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
Tel: 442 80 30
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Feinfeld DA, Sherwood LM and Louis MS: Parathyroid hormone and $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in chronic renal failure. Ed Kidney Int 33: 1049-1058, 1988.
2. Sperschneider H, Günther K, Marzoll I, Kirchner E and Stein G: Calcium Carbonate (CaCO_3): an efficient and safe phosphate binder in haemodialysis patients? A 3-year study. Nephrol Dial Transplant 8: 530-534, 1993.
3. Moriniere P, Boudailliez B, Hocine C, Belbrik S, Renaud HP, Westeel PF, Solal ML and Fournier A: Prevention of Osteitis

Fibroza, Aluminium Bone Disease and Soft-Tissue Calcification in Dialysis Patients: A long-Term Comparison of Moderate Doses of Oral Calcium \pm mg(OH)₂ v.s Al(OH)₃ \pm 1 α OH Vitamin D₃. *Nephrol Dial Transplant* 4: 1045-1053, 1989.

4. Sawyer N, Noonan K, Altmann P, Marsh F and Cunningham: High-dose Calcium Carbonate with Stepwise Reduction in Dialysate Calcium Concentration: Effective Phosphate Control and Aluminium Avoidance in Hemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 4: 105-109, 1989.
5. Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A and Hörl HW: Disturbed calcium metabolism in renal failure-Pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney Int* 42: (Suppl) 37-42, 1992.
6. Silver J, Naveh-Many T, Barach P, Shvil Y: Regulation of PTH LNA in experimental uremia-relationship to 1.25(OH)₂D₃ receptor mRNA. *Kidney Int.* (abstract) 37: A-470,1990.
7. Schaefer K, Scheer J, Asmus G, Umlauf E, Hogemann J and von Herrath D: The treatment of Uraemic Hyperphosphatemia with Calcium Acetate and Calcium Carbonate : A Comparative study. *Nephrol Dial Transplant*. 6: 170-175, 1991.
8. Fournier A.,Moriniere P, Hamida FB, El Esjer N, Shenouda M, Ghazal A, Bouzernidj M, Achard JM and Westeel PF: Use of alkaline Calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int (Suppl)* 42: 50-61, 1992.
9. Fournier A, Moriniere P, Sebert JL, Dikhissi H, Atik A, Leflon P, Renaud H, Gueris J, Gregoire I, Idrissi A and Garabedian M: Calcium Carbonate, an aluminum-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia and hyperparathyroidism in uremia. *Kidney Int (suppl)* 29: 114-119, 1986.
10. Malluche H, Faugere MC: Renal bone disease: An ummet challenge for the nephrologist. *Kidny Int* 38: 193-211, 1990.
11. Moriniere P, Vinatizer I, Westeel PF, Abdulmassih Z, Leflon P, Fournier A: Magnesium hydroxide as a complementary aluminum free phosphate - binder of high dose of oral calcium in uremic patients on chronic hemodialysis. Lack of deleterious effect on bone mineralization. *Nephrol Dial Transplant* 3: 651-656, 1988.
12. Moriniere P, Djerad M, Boudailliez B et al: Control of predialytic hyperphosphotemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. Comparable efficacy for half the dose of elemental calcium given as acetate without lover incidence of hypercalcemia. *Nephron* 60: 6-11, 1992.

Yazar	Yayın Yılı	Yayın Adı	Yayın Yeri
Sawyer N, Noonan K, Altmann P, Marsh F and Cunningham	1989	High-dose Calcium Carbonate with Stepwise Reduction in Dialysate Calcium Concentration: Effective Phosphate Control and Aluminium Avoidance in Hemodialysis Patients	Nephrol Dial Transplant
Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A and Hörl HW	1992	Disturbed calcium metabolism in renal failure-Pathogenesis and therapeutic strategies	Kidney Int (Suppl)
Silver J, Naveh-Many T, Barach P, Shvil Y	1990	Regulation of PTH LNA in experimental uremia-relationship to 1.25(OH) ₂ D ₃ receptor mRNA	Kidney Int.
Schaefer K, Scheer J, Asmus G, Umlauf E, Hogemann J and von Herrath D	1991	The treatment of Uraemic Hyperphosphatemia with Calcium Acetate and Calcium Carbonate : A Comparative study	Nephrol Dial Transplant
Fournier A.,Moriniere P, Hamida FB, El Esjer N, Shenouda M, Ghazal A, Bouzernidj M, Achard JM and Westeel PF	1992	Use of alkaline Calcium salts as phosphate binder in uremic patients	Kidney Int (Suppl)
Fournier A, Moriniere P, Sebert JL, Dikhissi H, Atik A, Leflon P, Renaud H, Gueris J, Gregoire I, Idrissi A and Garabedian M	1986	Calcium Carbonate, an aluminum-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia and hyperparathyroidism in uremia	Kidney Int (suppl)
Malluche H, Faugere MC	1990	Renal bone disease: An ummet challenge for the nephrologist	Kidny Int
Moriniere P, Vinatizer I, Westeel PF, Abdulmassih Z, Leflon P, Fournier A	1988	Magnesium hydroxide as a complementary aluminum free phosphate - binder of high dose of oral calcium in uremic patients on chronic hemodialysis. Lack of deleterious effect on bone mineralization	Nephrol Dial Transplant
Moriniere P, Djerad M, Boudailliez B et al	1992	Control of predialytic hyperphosphotemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. Comparable efficacy for half the dose of elemental calcium given as acetate without lover incidence of hypercalcemia	Nephron