

Üremili Olgularda Fosfor Bağlayıcıların Sekonder Hiperparatiroidi'ye Etkileri

Mahmut Yavuz*, Mustafa Güllülü*, Kamil Dilek**,
Alpaslan Ersoy***, Mustafa Yurtkuran****

ÖZET. Hemodiyaliz ünitemizdeki 60 hasta çalışma kapsamına alındı. 20' şer kişilik üç gruba ayrılan hastaların 1. grubuna 4 gr/gün Alüminyum Hidroksit ($Al(OH)_3$), 2. grubuna 3 gr/gün Kalsiyum Karbonat ($CaCO_3$) ve 3. grubuna 5 gr/gün Kalsiyum Asetat ($(CH_3COO)_2Ca$) oral yoldan üç ay süreyle verildi. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum kalsiyum, fosfor, iyonize kalsiyum, alkali fosfataz ve intakt paratroid hormon (iPTH) düzeylerinde istatistiki yönden anlamlı fark saptanmadı. Serum alüminyum düzeyi ise $Al(OH)_3$ alan grupta anlamlı olarak arttı. ($p < 0.001$).

Sonuç olarak kalsiyumlu bileşiklerin alüminyumlu bileşikler kadar fosforu bağlayabildikleri ve serum alüminyum düzeyini etkilemeden güvenle kullanılabilecekleri söylenilebilir.

Anahtar Kelimeler .Üremi .sekonder hiperparatiroidi .fosfor bağlayıcılar.

The Effects of Phosphor Binders on Secondary Hyperparathyroid in Uremic Patients

SUMMARY. Sixty patients have been included in our study in our Hemodialysis unit. These patients have been classified into three groups consisting of 20 patients each. The first group has been given Aluminium Hydroxide [$Al(OH)_3$] 4 gr/day, the second group calcium carbonate [$CaCO_3$] 3 gr/day and the third group calcium acetate [$(CH_3COO)_2Ca$] 5 gr/day orally for a period of three months.

No statistically significant differences have been found in pre or post treatment mean levels of serum calcium, phosphorus, ionized calcium, alkali phosphate and intact parathyroid. However, serum aluminium level has increased significantly in the group receiving $Al(OH)_3$ ($p < 0.001$).

As a result, it may be said that calcium compounds can bind phosphorus as much as aluminium compounds can and that they can be administered safely without affecting serum aluminium level.

Key Words. Uremia .secondary hyperparathyroid .phosphor binders.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde (KBY), yetmezliğin erken döneminden itibaren PTH'un yükselmeye başladığı bilinmektedir¹. Üremili hastalardaki fosfor retansiyonunun serum kalsiyum düzeyinde azalmaya neden olduğu ve hipokalsemiye sekonder hiperparatiroidizmin geliştiğini kabul eden teorinin yanısıra, nefron kitlesinde ve Glomerüler Filtrasyon Hızındaki (GFR) belirgin azalmanın, fosfat retansiyonu ile $1.25(OH)_2D_3$ süpresyonu yaptığı ve plazma kalsiyumunda azalmaya neden olduğunu ileri süren yeni görüşler ortaya atılmıştır². Fakat sonuçta, hiperparatiroidizmin ortaya çıkışında fosfat dengesinin en önemli faktör olduğu görülmektedir. O nedenle KBY'de sekonder hiperparatiroidizmin ve buna bağlı ortaya çıkacak komplikasyonların önlenmesinde ilk adım fosforun kısıtlanması ve barsakta

fosfor bağlayıcılarının kullanılması gereklidir.

Diyetteki fosfor miktarının kısıtlanmasının serum fosforunu 1.8 mmol/l'ni (5.6 mg/dl) altına indiremediği gösterilmiştir³. Bu nedenle fosfatı barsakta bağlayarak emilimini azaltma yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak alüminyumlu bileşikler kullanılmış, fakat alüminyum intoksikasyonu tanımlanınca bunun yerine son 10 yıldır kalsiyumlu bileşikler kullanılmaya başlanmıştır⁴⁻⁸.

Biz de Alüminyum Hidroksit, Kalsiyum Karbonat ve Kalsiyum Asetatın üremili hastalardaki sekonder hiperparatiroidizm üzerine olan etkilerini araştırmak üzere bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Merkezinde Diyalize giren 60 KBY'li hastada yapıldı. Paratiroidektomi ve Glukokortikoid tedavi

* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nefroloji BD

** Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nefroloji BD

*** Araş. Gör.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hast. ABD

**** Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Nefroloji BD

Geliş Tarihi : 12.6.1995

Kabul Tarihi: 27.1.1997

uygulanan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Tüm olguların iPTH düzeyleri yüksekti.

Olgular yaş, cins, diyaliz yaşı ve Eritropoietin alanların dengeli olması dışında, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile kullandıkları diğer ilaçlar gözönüne alınmadan 20'şer kişilik üç gruba ayrıldı.

I. GRUP:

Yaş Ortalaması : 41.3 ± 15 yıl (15-68 yaş)
 Diyaliz Yaş Ort. : 3.5 ± 2.1 yıl (1-9 yıl)
 Cins : 10 erkek, 10 kadın
 Primer Tanı : Pyelonefrit (4), Amiloidozis (1),
 Primer Glomerulopati (3), Diabetik Nefropati (1),
 Kort. Tub. Nekroz (1), Bilinmeyenler (10)
 Antitüberküloz Tedavi : 1
 rHuEPO Tedavisi : 9
 Diyalizer Membran Tipi : 16 Cuprophan, 4 Polisülphan
 HBsAg (+) : 2
 Diyaliz Sayısı (Hafta) : 3 seans 14, 2 seans 6

II GRUP :

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),
 Diabetik Nefropati (1), Kistik Böbrek Has.(3),
 Alport Sendromu (1), Henoch-Shönlein (1),
 Bilinmeyenler (9),
 Antitüberküloz Tedavi : 1
 rHuEPO Tedavisi : 8
 Diyalizer Membran Tipi : 17 Cuprophan ,3 Polisülphan
 HBsAg (+) : 3
 Diyaliz Sayısı (Hafta) : 3 seans 14, 2 seans 5,
 1 seans 1

III. GRUP :

Yaş Ortalaması : 36.2 ± 12 yaş (20-62 yaş)
 Diyaliz Yaş Ort. : 3.2 ± 1.9 yıl (1-7 yıl)
 Cins : 10 erkek , 10 kadın
 Primer Tanı : Pyelonefrit (4), Primer Glomerulopati
 (1), Kortikal Nekroz (1), Kistik Böb.Hast. (1),
 Henoch-Shönlein (1), Reno-vasküler
 Hipertansiyon (2), Bilinmeyenler (10)
 rHuEPO Tedavisi : 10
 Diyalizer Membran Tipi : 20 Cuprophan ,
 HBsAg (+) : 2
 Diyaliz Sayısı (Hafta) : 3 seans 15, 2 seans 4,
 1 seans 1

Her üç grubun ortalama yaşları ile ortalama diyaliz yaşları arasında istatistiki yönden anlamlı farklar saptanmadı.

Çalışma kapsamında tüm olguların diyet alışkanlıkları değiştirilmedi. Erişkinlere 0.5-0.7 gr/kg/gün, çocuklara 1-1.5 gr/kg/gün protein, 1600 mg/gün kalsiyum ve 600 mg/gün inorganik fosfor içerikli rejim uygulandı. Hipertansiyonu olan olgularda NaCl 4 gr/gün düzeyinde sabit tutuldu. Çalışmaya başlamadan en az bir yıl öncesinden başlayarak 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, çalışma başlamadan 1 ay önce kullandıkları fosfor bağlayıcılar, kalsitriol gibi kalsiyum fosfor metabolizmasını etkileyecek tüm ilaçlar kesildi. 1 aylık ara dönemden sonra; I. gruba 4 gr/gün Al(OH)₃ (1.39 gr elemental alüminyum), II. gruba 3 gr/gün (CaCO₃) (1.2 gr elemental kalsiyum) ve III. gruba 5 gr/gün (CH₃COO)₂Ca (1.14 gr elemental kalsiyum) oral yoldan verildi. Her üç preparat formuda toz halindeydi ve Merck, D6100 Darmstadt F.R. Germany patentliydi.

Tedavi öncesinde ve tedavinin 1., 2. ve 3. ayının sonunda hemogram, serum üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, iPTH, iyonize kalsiyum ve alüminyum için kan örnekleri alındı.

Kan örnekleri, heparinazasyondan kaçınmak amacıyla hastalar hemodiyaliz makinasına bağlanmadan önce alındı. Alınan bu kan örnekleri Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı ve Farmakoloji A.B.D. Laboratuvarında analiz edildi. Hemogram ölçümü Sysmex 8000 cihazı ile serum üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve alkali fosfataz ölçümü ise Technicon Dox 72 otoanalizörü ile yapıldı. İyonize kalsiyum, Nova Stat 5 kan gazı ile arteriyel kanda ölçüldü. 1.84 iPTH ölçümü ise Radioimmünassay metodu ve Coat-A-Count iPTH IRMA kiti ile yapıldı. Alüminyum tayini için Antwerp Üniversitesi Nefroloji Departmanından (Belçika) temin edilen enjektörler, iğne uçları ve tüpler kullanıldı. Terumo 18 gauge iğne takılı steril, kapaklı 10 ml'lik plastik enjektörlere (Monovette Serstedt) 10 ml venöz kan alındı. 3 saat oda ısısında bekletildi. 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Otomatik pipetle 3 ml serum alınarak polistren tüplere aktarıldı. Örnekler artı 4 derecede muhafaza edilerek uçak kargosu ile Belçika'ya gönderildi. Numuneler Perkin-Elmer Model 372 Atomik Absorbsiyon spektrofotometresinde değerlendirildi.

Çalışma kapsamındaki hastaların yakınmaları ile semptomlarındaki tedavi sonrası değişiklikler skorlama yöntemi kullanılmadan, hastalara direkt sorularak tespit edildi. Ayrıca çalışmada kullanılan ilaçlara bağlı olabilecek yan etkiler de aynı şekilde değerlendirildi.

İstatistiksel analiz olarak grup içi karşılaştırmalarda Eşleştirilmiş-t-Testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Students-t-Testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan her üç grubun tedavi öncesi ortalama değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo I). 3 aylık tedavi dönemi sonunda ise $\text{Al}(\text{OH})_3$ tedavisi alan grupta serum alüminyum düzeyi anlamlı olarak arttı ($p < 0.001$) (Tablo V).

Serum fosfor düzeyinde azalma ve serum kalsiyum düzeyinde artış her üç grupta da anlamlı idi (Tablo II-III-IV). Fakat $\text{Al}(\text{OH})_3$ ve $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$ Ca tedavisi alan gruplardaki fosfor düzeyindeki azalma, CaCO_3 grubuna göre daha anlamlı bulundu ($p < 0.01$). Serum kalsiyumundaki en

anlamlı artış ise $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$ alan grupta görüldü (Tablo IV). İyonize kalsiyum ve intakt PTH düzeylerindeki anlamlı artışlar ($p < 0.05$) yalnızca kalsiyumlu bileşikler alan gruplarda saptandı (Tablo III-IV).

$(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$ 'ın tadının acılığı ve bu nedenle oral yoldan alınması güçlüğünün dışında, olguların yakınmaları ve semptomlarındaki değişikliklerin benzer olduğu görüldü. Konstipasyon, $\text{Al}(\text{OH})_3$ alan grupta göreceli olarak biraz fazla idi (Tablo VI).

Tablo I- Grupların tedavi öncesi ortalama değerleri

	$\text{Al}(\text{OH})_3$	CaCO_3	$(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$
Eritrosit (milyon/ mm^3)	2.9 ± 0.8	2.9 ± 0.6	3.0 ± 0.7
Lökosit (mm^3)	6547 ± 8007	4520 ± 1678	5490 ± 2203
Hemoglobin (gr/dl)	7.8 ± 2	8.1 ± 1.4	8.2 ± 1.7
Hematokrit (%)	25.1 ± 7.9	25.8 ± 5	26.7 ± 6.7
Üre (mg/dl)	163 ± 45	154 ± 41	159 ± 42
Kreatinin (mg/dl)	14.7 ± 3.8	12.8 ± 3.7	13.0 ± 4.1
Kalsiyum (mg/dl)	8.6 ± 0.9	8.7 ± 0.9	8.7 ± 1.1
Fosfor (mg/dl)	6.8 ± 1.7	6.8 ± 2.2	6.2 ± 1.2
Alk. Fosfataz (Ü/L)	496 ± 252	427 ± 292	399 ± 311
iPTH (pg/ml)	228 ± 160	263 ± 183	248 ± 180
I-Kalsiyum (mmol/L)	0.94 ± 0.13	0.92 ± 0.13	0.91 ± 0.13
Alüminyum ($\mu\text{g/L}$)	21.5 ± 19.5	23.0 ± 21	19.9 ± 10.0

Tablo II- $\text{Al}(\text{OH})_3$ tedavisi uygulanan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçları

	Tedavi Öncesi	Tedavinin		
		1. Ayı	2. Ayı	3. Ayı
Eritrosit (milyon/ mm^3)	2.9 ± 0.8	3.0 ± 0.8	2.9 ± 1.0	3.1 ± 0.9
Lökosit (mm^3)	6547 ± 8007	6485 ± 7191	7323 ± 6485	6333 ± 7790
Hemoglobin (gr/dl)	7.8 ± 2	8.3 ± 2.5	7.8 ± 2.5	8.1 ± 2.3
Hematokrit (%)	25.1 ± 7.9	26.2 ± 7.3	25.6 ± 8.0	26.8 ± 7.7
Üre (mg/dl)	163 ± 45	167 ± 42	172 ± 38	180 ± 48
Kreatinin (mg/dl)	14.7 ± 3.8	14.9 ± 3.9	15.4 ± 5.8	13.8 ± 3.1
Kalsiyum (mg/dl)	8.6 ± 0.9	8.8 ± 1	9.0 ± 0.9*	9.1 ± 1.1*
Fosfor (mg/dl)	6.8 ± 1.7	6.5 ± 1.9	6.2 ± 1.6*	6.0 ± 2**
Alk. Fosfataz (Ü/L)	496 ± 252	532 ± 391	540 ± 374	435 ± 327
iPTH (pg/ml)	228 ± 160	191 ± 213	245 ± 202.6	200.4 ± 189
I-Kalsiyum (mmol/L)	0.94 ± 0.13			0.97 ± 0.12
Alüminyum ($\mu\text{g/L}$)	21.5 ± 19.5			48.9 ± 40.8***

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Tablo: III- CaCO₃ tedavisi uygulanan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçları

	Tedavi Öncesi	Tedavinin		
		1. Ayı	2. Ayı	3. Ayı
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 ± 183	268 ± 207	213 ± 145	187 ± 139*
İ-Kalsiyum (mmol/L)	0.92 ± 0.13			0.99 ± 0.14*
Alüminyum (µg/L)	23.0 ± 21			23.8 ± 18.8

* p < 0.05

Tablo: IV- (CH₃COO)₂Ca tedavisi uygulanan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçları

	Tedavi Öncesi	Tedavinin		
		1. Ayı	2. Ayı	3. Ayı
Eritrosit (milyon/mm ³)	3.0 ± 0.7	3.1 ± 0.8	2.9 ± 0.7	2.8 ± 0.6
Lökosit (mm ³)	5490 ± 2203	5130 ± 1661	5350 ± 2775	4920 ± 1748
Hemoglobin (gr/dl)	8.2 ± 1.7	8.4 ± 2.1	7.8 ± 1.6	7.8 ± 1.7
Hematokrit (%)	26.7 ± 6.7	26.4 ± 7.0	25.3 ± 5.6	24.7 ± 5.4
Üre (mg/dl)	159 ± 42	155 ± 32	168 ± 41	172 ± 41
Kreatinin (mg/dl)	13.0 ± 4.1	13.3 ± 2.6	13.6 ± 3.1	12.8 ± 3.1
Kalsiyum (mg/dl)	8.7 ± 1.1	8.5 ± 1.5	9.1 ± 0.9	9.5 ± 0.9**
Fosfor (mg/dl)	6.2 ± 1.2	6.4 ± 1.5	6.0 ± 1.2	5.8 ± 1.1**
Alk. Fosfataz (Ü/L)	399 ± 311	382 ± 281	321 ± 204	284 ± 212*
iPTH (pg/ml)	248 ± 180	212 ± 228	171 ± 161	160 ± 137*
İ-Kalsiyum (mmol/L)	0.91 ± 0.13			0.98 ± 0.12*
Alüminyum (µg/L)	19.9 ± 10.0			23.0 ± 12.8

* p < 0.05

** p < 0.01

Tablo: V- Grupların tedavi sonrası ortalama değerleri

	Al(OH) ₃	CaCO ₃	(CH ₃ COO) ₂ Ca
Eritrosit (milyon/mm ³)	3.1 ± 0.9	3.0 ± 0.7	2.8 ± 0.6
Lökosit (mm ³)	6333 ± 7790	4920 ± 2078	4920 ± 1748
Hemoglobin (gr/dl)	8.1 ± 2.3	8.2 ± 1.8	7.8 ± 1.7
Hematokrit (%)	26.8 ± 7.7	26.1 ± 6.0	24.7 ± 5.4
Üre (mg/dl)	180 ± 48	179 ± 53	172 ± 41
Kreatinin (mg/dl)	13.8 ± 3.1	12.8 ± 4.1	12.8 ± 3.1
Kalsiyum (mg/dl)	9.1 ± 1.1	9.3 ± 0.6	9.5 ± 0.9
Fosfor (mg/dl)	6.0 ± 2	6.0 ± 2.0	5.8 ± 1.1
Alk. Fosfataz (Ü/L)	435 ± 327	377 ± 314	284 ± 212
iPTH (pg/ml)	200.4 ± 189	187 ± 139	160 ± 137
İ-Kalsiyum (mmol/L)	0.97 ± 0.12	0.99 ± 0.14	0.98 ± 0.12
Alüminyum (µg/L)	48.9 ± 40.8	23.8 ± 18.8*	23.0 ± 12.8*

* p < 0.001

Tablo: VI- Çalışma kapsamındaki olguların yakınmaları ile semptomlarındaki tedavi sonrası değişiklikler

	Al(OH) ₃	CaCO ₃	(CH ₃ COO) ₂ Ca
Acı Tad	2	3	9
Bulantı-Kusma	4	5	7
Konstipasyon	3	1	1
Yakınmaları Aynı Kalanlar	4	3	5
Ayak Ağrıları Azalanlar	8	10	7
Ağrıları Tamamen Düzelenler	1	1	-
Kramplarda Azalma	6	4	6
Kramplarda Tamamen Düzeltme	4	3	5
Kaşınıtıda Azalma	2	1	1

Tartışma

Eskiden reverse osmozis yöntemi kullanılmadan elde edilen ve alüminyum içeren diyalizatla yapılan hemodiyaliz vakalarında, özellikle de çocuklarda Ansefalopati ve Osteomalasi olgularına sık rastlanılmaktaydı⁴.

Fosfor bağlayıcı olarak alüminyumlu bileşiklerde bir yandan konstipasyonu artırırken diğer yandan vücutta alüminyum birikimine yol açmaktadır^{9,10}.

Bu nedenlerle son yıllarda alüminyum içermeyen bileşiklerin fosfor bağlayıcı olarak kullanılması daha uygun yöntem olarak kabul edilmektedir. Fournier A. ve ark.⁴'nin 26 vakalık serilerinde 4 gr/gün CaCO₃ + 4.5 gr/gün Al(OH)₃ kombinasyonunun yaptığı kadar, CaCO₃'ün tek başına ortalama 9.5 gr/gün (5-20 gr) dozunda hiperfosfatemiye önleyebileceğini, alüminyum hidroksitin kesilmesinin artmış alüminyum düzeyinde azalma sağlayabileceği, altı aylık süre içinde dokuz hiperkalsemi atağı gördüklerini rapor etmişlerdir. Schaefer ve ark.¹¹ 47 vakalık çalışma grubunda serum fosfat konsantrasyonunun normale getirilebilmesinde 4.60 gr kalsiyum asetatın karşılığı olan 1.02 gr elemental kalsiyum ile 4.70 gr kalsiyum karbonatın karşılığı olan 1.88 gr elemental kalsiyumun günlük olarak alınmasının benzer sonuçlar verdiğini ve hiperkalsemi atağına rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. (Tablo I,V) Serum alüminyum düzeyi ise alüminyum hidroksit tedavi grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p < 0.001). Plazma fosforundaki düşme, aritmetik olarak değerlendirildiğinde Al(OH)₃ ve (CH₃COO)₂Ca kullanan gruplarda daha belirgin idi. Bu verilerde bize, eşdeğer miktarda elemental alüminyum ve kalsiyum içeren bileşiklerden Al(OH)₃ ve (CH₃COO)₂Ca'nın CaCO₃'a göre barsakta fosforu daha iyi bağladığını göstermektedir. İyonize kalsiyumdaki artış ve iPTH düzeylerindeki azalma ise kalsiyumlu bileşikler de aritmetik olarak daha iyi bulundu. Her üç grupta da hiperkalsemi, diyare gibi komplikasyonlar görülmedi. (CH₃COO)₂Ca'nın

oral alımının, tadındaki acılık nedeniyle zor olduğu ifade edildi. Konstipasyon alüminyumlu bileşik alan grupta biraz daha fazla idi (Tablo VI). Hiperkalseminin görülmemesini kullanılan kalsiyum dozlarını ılımlı tutmamıza bağladık. Moriniere P⁹ ortalama 6 gr/gün, Sawyer N¹² ortalama 2.5 gr/gün CaCO₃'ün hiperkalsemiye yol açmadan güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Yüksek dozlarda ise hiperkalsemi görülme oranı artmaktadır^{4,11,13}.

Malluche H. ve ark.¹⁴ kalsitriol tedavisi ile CaX_P oranının 55'in altında, fosforun normal sınırlarda ve kalsiyumun üst sınırlarda tutulmasının ideal olacağını ve oral kalsitriole cevap yoksa i.v. yoldan verilmesi gerektiğini söylemektedirler. Fransız çalışma grubu¹⁵ diyalizat kalsiyumunu 5mg/dl'de tutarak, hastalara her diyalizde i.v. 2 µgr 1.alfa (OH)₂D₃ ve oral 4 gr/gün CaCO₃ verdiklerinde hiperkalsemi ve hiperfosfatemi görmediklerini rapor etmişlerdir. Quarles D ve ark.¹⁶ 15 aylık bir çalışmada; 0.25 µgr/gün kalsitriol + 1.3 gr/gün CaCO₃ + 3.5 gr/gün Al(OH)₃ ile tedaviye başladıklarını ve serum kalsiyum, fosfor, PTH ve kalsitriol düzeylerini kontrol ederek kalsitriolün 0.6 µgr/güne, CaCO₃'ü 2.6 gr/güne çıkardıklarını buna karşılık Al(OH)₃'ü 2.2 gr/güne indirdiklerini ifade etmektedirler. Bu tedavi protokolü sonucunda ise PTH'da % 70'lik azalma olduğunu hatta vakaların % 25'inde euparatoirdi saptadıklarını, birkaç vakada ise kalsitriol ve kalsiyum dozlarının azaltılmasıyla normale dönen hiperkalsemi gördüklerini bildirmişlerdir. Schaefer K. ve ark.¹¹ ise günlük 0.5 µg. p.o kalsitriolün hem CaCO₃ hem de kalsiyum asetat alan hemodiyaliz hastalarında hiperkalsemi riskini artırdığını göstermişlerdir. Malberti F. ve ark.¹⁷ da 3 gr/gün CaCO₃ + 0.25 µg/gün oral kalsitriol ile vakaların 1/4 de hiperkalsemi gördüklerini bildirmişlerdir. Fournier ve ark.⁴ ikinci çalışmalarında yüksek doz CaCO₃ (3-20 gr/gün) ile plazma kalsiyumu 10 ± 0.5 mgr/dl ve fosforunu 5.0 ± 1.0 mgr/dl düzeylerinde tutulan 27 hastalık gruptan 12 'sinde 1 µg/gün 1. Alfa (OH)₂ vit. D₃ başlanırken CaCO₃'ü 3 gr/güne düşürmüşler ve plazma fosforunu 4-6 mg/dl arasında tutabilmek için Al(OH)₃ eklemişlerdir. Kontrol grubundaki 15

hastanın 6 aylık sonuçlarının değişmediğini, çalışma grubunda ise plazma fosfor, alüminyum ve kalsiyum x fosfor ürününün daha fazla olduğunu fakat hiperkalsemi riski açısından belirgin fark saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Bizim bulgularımızda da görüldüğü gibi serum fosfor düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşüşler saptandı. Fakat 3 ay gibi kısa sürede, ideal rakam olan 5 mg/dl'nin altına düşüremedik. Literatürde de bahsedildiği gibi serum fosfor x serum kalsiyum ürününün 55'in altında olabilmesi için uygulanan tedavi seçeneklerine kalsitriol (oral veya intravenöz) veya ikili fosfor bağlayıcılarının birlikte kullanılmaları gerekmektedir. Ayrıca kalsiyum fosfor metabolizması, kemik dansitometresi ve yumuşak doku kalsifikasyonlarının doğru değerlendirilebilmesi için en az bir yılın üzerinde süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür verileri ve bulgularımız ışığında 3 gr/gün CaCO_3 'ün ve 5 gr/gün $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$ 'ın sekonder hiperparatiroidi tedavisinde hiperkalsemiye neden olmadan güvenle kullanılabilmesi, $\text{Al}(\text{OH})_3$ tedavisinin ise fosfor bağlama kapasitesi yönünden benzer etki göstermesine rağmen serum alüminyum düzeyinde artışa yol açarak istenmeyen yan etkilere neden olabileceği kanaatine vardık.

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

Kaynaklar

1. Arnaud CD: Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int.* 4:89-95,1973.
2. Feinfeld DA, Sherwood LM and Louis MS: Parathyroid hormone and $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in chronic renal failure. *Kidney Int.* 33:1049-1058,1988.
3. 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.
4. 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 aluminium-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia and hyperparathyroidism in uremia. *Kidney Int. (suppl).* 29:114-119, 1986.

5. Sebert JL, Fournier A, Leflon P, Fohrer P, De Fremont JF, Boudilliez B: Comparative evaluation of bone aluminium content and bone histology in patients on chronic hemodialysis and hemofiltration. *Nephron* 42:34-40,1986.
6. Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman M: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int. (Suppl)* 29:74-79, 1986.
7. Schaefer K: Uremic Hyperphosphatemia What is the Therapy of Choice? *Nephrol Dial Transplant* 4:1005-1007, 1989.
8. Moriniere P, Boudilliez B, Hocine C, Belbrik S, Renaud HP, Westeel PF, Solal ML and Fournier A: Prevention of Osteitis Fibrosa, Aluminium Bone Disease and Soft -Tissue Calcification in Dialysis Patients: A long-Term Comparison of Moderate Doses of Oral Calcium \pm mg $(\text{OH})_2$ v.s $\text{Al}(\text{OH})_3 \pm 1\alpha$ OH Vitamin D_3 . *Nephrol Dial Transplant* 4:1045-1053, 1989.
9. 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.
10. D'Haese PC, Clement JP, Elseviers MM, Lamberts TV, Vyver V, Visser WJ and De Broe MF: Value of Serum aluminium monitoring in Dialysis Patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 5:45-53, 1990.
11. Schaefer K, Scheer J, Asmus Umlauf E, Hogemann J and von Herrath D: The treatment of Uremic Hyperphosphatemia with Calcium Acetate and Calcium Carbonate: A Comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 6:170-175, 1991.
12. 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.
13. Moriniere P, Djerad M, Boudilliez B et al. Control of predialytic hyperphosphatemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. Comparable efficacy for half the dose of elemental calcium given as acetate without lower incidence of hypercalcemia. *Nephron* 60:6-11,1992.
14. Malluche H, Faugere MC: Renal bone disease: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38:193-211, 1990.
15. 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.
16. Quarles LD, Davida GA, Schwab SJ, Bartholomew DJ and Lobaugh B: Oral calcitriol and calcium: Efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 34: 840-844, 1988.
17. Malberti F, Suria M: Effect of chronic intravenous parathyroid hormone on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2:822-828, 1992.