

FOSFAT BAĞLAYICI AJAN ve AKTİF D VİTAMİNİ ALAN ve ALMAYAN CAPD HASTALARINDA PARATHORMON, KALSİYUM ve İNORGANİK FOSFOR DÜZEYLERİ

Kenan Ateş* Deniz Aylı* Murat Duranay* Şehsuvar Ertürk** Oktay Karatan***
Bülent Erbay*** Neval Duman*** Ergün Ertuğ***

Renal osteodistrofi, son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) ciddi bir komplikasyonudur ve başlıca bu hastalarda sık görülen sekonder hiperparatiroidizme, 1,25-dihidroksivitamin D yapımının azalmasına ve kemik dokuda alüminyum birikmesine bağlı olarak gelişir. Renal osteodistrofinin önlenmesi veya tedavisindeki amaçlar serum fosfat düzeyinin kontrol altına alınması, kalsiyum düzeyinin yükseltilmesi, plazma parathormon (PTH) düzeyinin düşürülmesi ve alüminyum birikiminin önüne geçilmesidir. Klinik uygulamada diyetle fosfat alımının kısıtlanması ve oral yoldan fosfat bağlayıcı ajanların, kalsiyum preparatlarının ve vitamin D analoglarının verilmesi sıklıkla yeterli olmaktadır. Ayrıca, seçilmiş bazı olgularda alüminyum bağlayıcı ajanların kullanımı veya subtotal paratiroidektomi gerekli olabilir (10).

Renal osteodistrofinin progresyonu üzerine diyaliz tedavisinin etkisi tartışmalıdır. Genelde CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis - Sürekli Ayakta Periton Diyalizi) tedavisinin progressif kemik hastalığını önlemede hemodiyalize göre daha üstün olduğu ileri sürülmektedir (4,7,9,15).

Bu çalışmada, oral fosfat bağlayıcı ajan ve calcitriol (1,25-dihidroksivitamin D) alan ve almayan SDBY'li hastalarda CAPD tedavisinin serum inorganik fosfor, total kalsiyum ve plazma PTH düzeylerine etkisi incelenerek; CAPD'nin bu parametreler üzerine spesifik etkisi ile bu hastalardaki optimal tedavi yaklaşımı belirlenmeye çalışılmıştır.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görev.

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

HASTALAR ve YÖNTEM

Ocak 1990 - Aralık 1991 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında yatan ve CAPD tedavisine başlanan dokuzu erkek ve beşi kadın olmak üzere toplam 14 SDBY'li hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 38 ile 64 arasında değişiyordu (47.57 ± 7.88). Primer böbrek patolojisi dört olguda kronik glomerülo nefrit, üç olguda kronik piyelonefrit, iki olguda diabetik nefropati ve bir olguda polikistik böbrek hastalığı olup, geri kalan dört hastada etyolojik neden belirlenemedi.

CAPD tedavisi için 10 hastada kalıcı Tenckhoff ve dört hastada Curled kateteri daha önce bildirdiğimiz perkütan yöntemle periton içine yerleştirildi (8). Uygulamalar, 2.5 gr/dl dextroz ve 3.5 mEq/L kalsiyum içeren iki litrelik plastik kollabe olabilen torbalarla (B.Braun) ve günde dört kez değişim yapılarak gerçekleştirildi.

Hastalarda CAPD tedavisi öncesinde plazma PTH, serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri tayin edildi. Daha sonra hastalar randomize olarak iki gruba ayrılarak; dört erkek ve üç kadın hastadan oluşan 1. Gruba fosfat bağlayıcı ajan olarak 2.4 gr/gün dozunda alüminyum hidroksit ve aktif D vitamini olarak 0.5 μ gr/gün dozunda calcitriol verildi. Bu ilaçları almayan 2. Grup hastalar ise beşi erkek ve ikisi kadın olmak üzere yedi kişiden oluşmaktaydı. Çalışma süresi boyunca her iki gruba da 1 gr/kg/gün protein içeren diyet uygulandı ve oral kalsiyum preparatları verilmedi. Birinci grup hastaların yaş ortalaması 46.71 ± 8.12 (40 - 64), 2. grup hastaların ise 48.43 ± 8.18 (38 - 60) olup, aralarında istatistiksel olarak fark yoktur ($p > 0.05$).

Ortalama 3.7 aylık (1. grupta 3.9 ay, 2. grupta 3.6 ay; $p > 0.05$) tedaviden sonra, peritonit atağının olmadığı bir dönemde aynı ölçümler tekrarlandı. Plazma PTH düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Laboratuvarında radioimmünoassay ile tayin edildi. Laboratuvarın belirlediği normal sınırlar 0 - 92 ng/dl'dir. Serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri ise otoanalizer ile ölçüldü.

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak bildirilmiş olup, istatistiksel analizler Student t testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Tablo I'de alüminyum hidroksit ve calcitriol alan, Tablo II'de ise almayan hastalarda CAPD tedavisi öncesi ve sonrasındaki ortalama plazma PTH, serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri ve

Tablo I : Alüminyum hidroksit ve calcitriol verilen hastalarda CAPD öncesi ve sonrası ortalama plazma PTH, serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri.

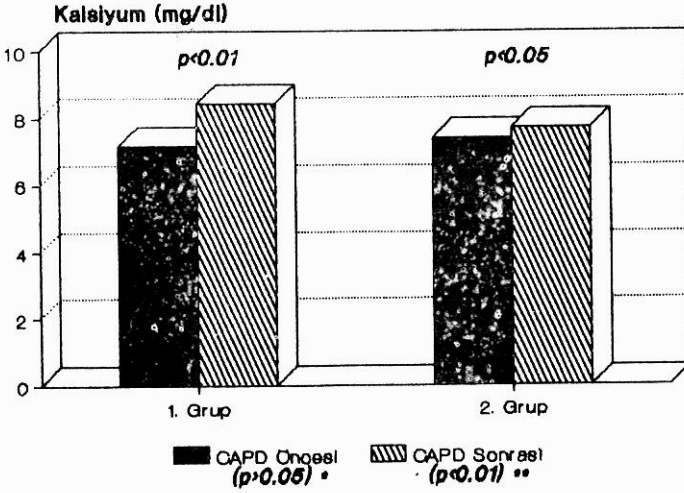
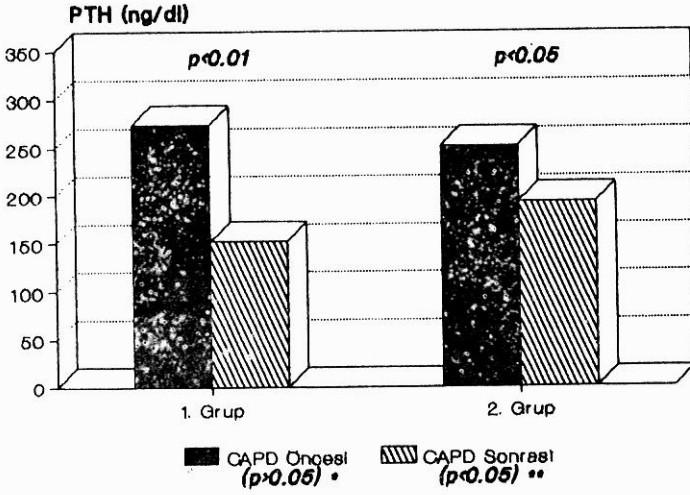
	CAPD Öncesi	CAPD Sonrası	p Değeri
PTH (ng/dl)	273.81 ± 75.33	152.27 ± 26.96	<0.01
Total Kalsiyum (mg/dl)	7.16 ± 0.68	8.43 ± 0.38	<0.01
İnorganik Fosfor (mg/dl)	6.77 ± 0.84	5.09 ± 0.38	<0.001

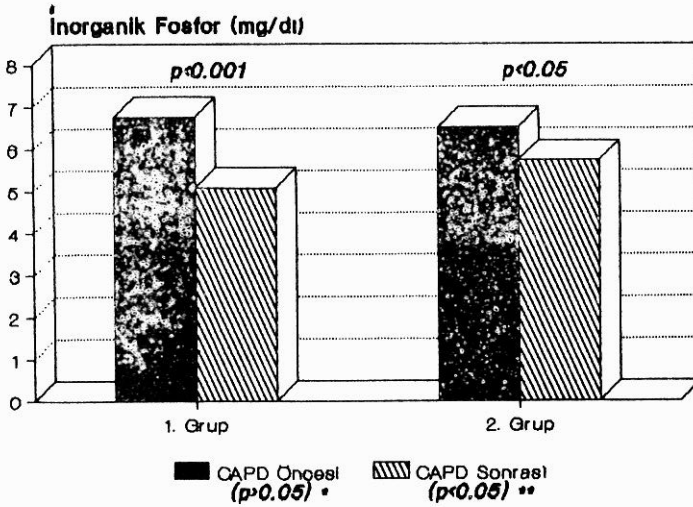
Tablo II : Fosfat bağlayıcı ajan ve aktif D vitamini verilmeyen hastalarda CAPD öncesi ve sonrası ortalama plazma PTH, serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri.

	CAPD Öncesi	CAPD Sonrası	p Değeri
PTH (ng/dl)	251.74 ± 77.20	193.20 ± 33.70	<0.05
Total Kalsiyum (mg/dl)	7.39 ± 0.45	7.69 ± 0.37	<0.05
İnorganik Fosfor (mg/dl)	6.51 ± 1.11	5.73 ± 0.57	<0.05

rılmıştır. Görüldüğü gibi, alüminyum hidroksit ve calcitriol verilen hastalarda daha belirgin olmak üzere, her iki grupta da CAPD tedavisi ile plazma PTH (sırasıyla $p=0.0029$ ve $p=0.0229$) ve serum inorganik fosfor düzeyleri (sırasıyla $p=0.0006$ ve $p=0.018$) anlamlı olarak azalmış; serum total kalsiyum düzeyi ise anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla $p=0.0095$ ve $p=0.0333$).

Tedavi öncesi değerler her iki grup arasında benzer olduğu halde, CAPD tedavisi sonrasında 1. Grup hastalarda plazma PTH ($p<0.05$) ve serum inorganik fosfor ($p<0.05$) düzeyleri 2. Grup hastalardan anlamlı olarak daha düşük; serum total kalsiyum düzeyi ise anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.01$) bulunmuştur (Şekil 1).





Şekil 1 : Alüminyum hidroksit ve calcitriol alan (1. Grup) ve almayan (2. Grup) hastalarda CAPD tedavisi ile serum PTH, total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeylerinin değişimi (* CAPD öncesi, ** CAPD sonrası iki grubun karşılaştırılması)

TARTIŞMA

CAPD tedavisinin hemodiyalize göre renal osteodistrofi üzerine daha olumlu etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (4,7,9,15). Bu durum, başta renal osteodistrofinin en önemli nedenlerinden biri olan PTH olmak üzere, kemik üzerine olumsuz etkide bulunan üremik toksinlerin CAPD ile daha iyi temizlenmesine bağlı olabilir (2,6,11,14, 15). Ancak, çalışmaların çoğunda hastalar oral kalsiyum ve aktif D vitamini aldıklarından, plazma PTH düzeyi üzerine CAPD tedavisinin spesifik etkisini değerlendirmek güçtür. Çalışmamızda, calcitriol verilmeyen hastalarda da plazma PTH düzeyinde anlamlı düşme gözlenmesi, CAPD tedavisinin peritoneal klirens sonucu spesifik olarak PTH'ü azaltıcı etkisi olduğunu göstermektedir. Aktif D vitamini hem serum kalsiyum düzeyini artırarak, hem de paratiroid bezindeki spesifik reseptörlere bağlanıp PTH sentezini transkripsiyon düzeyinde inhibe ederek (16), plazma PTH düzeyini azalttığından; calcitriol alan hastalarda PTH'daki düşme daha belirgin olmuştur.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda PTH sekresyonunu inhibe etmek için serum kalsiyum düzeyi yükseltilmelidir. Standart olarak 3.5 mEq/L kalsiyum içeren diyaliz solüsyonları kullanılarak uygula-

nan CAPD tedavisi esnasında diyalizattan hastaya kalsiyum geçişi olduğu gösterilmiştir (1,6,13). Çalışmamızda, serum kalsiyum düzeyini etkileyebilecek herhangi bir tedavi almayan hasta grubunda CAPD tedavisi ile serum kalsiyumunda anlamlı artış gözlenmesi, bu görüşü desteklemektedir. Ancak, kronik böbrek yetmezliğinde PTH sekresyonunu inhibe eden serum kalsiyum düzeyi yükselmiş olduğundan (3), bu yolla sağlanan artış yeterli değildir ve sıklıkla kalsiyum preparatlarının ve aktif D vitamini metabolitlerinin kullanılması gerekli olmaktadır. Nitekim, alüminyum hidroksit ve calcitriol alan hastalarımızda almayanlardan anlamlı olarak daha yüksek serum kalsiyum düzeyleri elde edilmiş ve PTH düzeyindeki azalma daha belirgin olmuştur. Bununla beraber, özellikle aktif D vitamini ile beraber fosfat bağlayıcı ajan olarak kalsiyum karbonatın kullanıldığı hastalarda semptomatik hiperkalsemi ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu olgularda 2.5 mEq/L kalsiyum içeren diyalizat kullanılmasının semptomatik hiperkalsemi gelişimini önlediği bildirilmektedir (5,13). Çalışmamızda, hastalara kalsiyum karbonat verilmediğinden, hiç bir olguda hiperkalsemi ortaya çıkmamıştır.

Sekonder hiperparatiroidizmi başlatan olay fosfat retansiyonudur. Bu nedenle, renal osteodistrofinin önlenmesinde ilk basamak serum fosfatının kontrolüdür. Bazı çalışmalarda, CAPD hastalarında serum fosfat kontrolünün hemodiyaliz hastalarından daha kolay olduğu gösterilmiştir (12,17). Standart diyaliz solüsyonları fosfat içermediğinden, CAPD tedavisi sırasında hastadan diyalizata fosfat transferi olmaktadır. Çalışmamızda, fosfat bağlayıcı ajan almayan hastalarda serum inorganik fosfor düzeyinde anlamlı düşüş olması, CAPD'nin önemli ölçüde fosfat klirensi sağladığını doğrulamaktadır. Ancak, muhtemelen peritoneal protein kayıplarını karşılamak amacıyla diyetle protein alımının artırılması peritoneal fosfat kaybının yararını azalttığından (1), fosfat bağlayıcı ajan verilmeden izlenen hastalarda serum inorganik fosfor düzeyi normal sınırlarda kontrol edilememiş ve alüminyum hidroksit verilen hastalardan anlamlı olarak daha yüksek kalmıştır. Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında olduğu gibi diyetle fosfat alımı kısıtlanmalı ve oral yoldan fosfat bağlayıcı ajanlar uygulanmalıdır.

Sonuç olarak, CAPD tedavisinin plazma PTH, serum kalsiyum ve inorganik fosfor düzeylerinin kontrolünde olumlu spesifik etkileri ol-

makla beraber, bu sıklıkla yeterli değildir ve hastalara ilave ilaçların verilmesi gerekli olmaktadır.

ÖZET

Bu çalışmada, alüminyum hidroksit ve calcitriol alan (yedi hasta) ve almayan (yedi hasta) 14 CAPD hastasında serum parathormon (PTH), total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeylerini ölçtük. Kan örnekleri CAPD tedavisinden hemen önce ve ortalama 3.7 ay sonra alındı. Her iki grupta da, CAPD tedavisi ortalama serum PTH ve inorganik fosfor düzeylerinde anlamlı azalmaya ve serum total kalsiyum düzeyinde anlamlı artışa neden oldu. CAPD tedavisi öncesindeki ortalama serum PTH, total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri her iki grupta benzerdi. Fakat, CAPD tedavisinden sonra alüminyum hidroksit ve calcitriol alan hastalardaki ortalama serum PTH ve inorganik fosfor düzeyleri bu ilaçları almayan hastalardan anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.05$), serum total kalsiyum düzeyi ise anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.01$). Bu veriler, CAPD tedavisinin serum PTH, kalsiyum ve inorganik fosfor düzeylerinin kontrolünde yararlı olduğunu düşündürmektedir, fakat bu etkiler yeterli değildir ve genellikle hastalara ilave ilaçların verilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler : CAPD, Parathormon, Serum kalsiyum, İnorganik fosfor, alüminyum hidroksit, Calcitriol.

SUMMARY

The Levels of Parathormone, Calcium and Inorganic Phosphore in CAPD Patients Treated with or without Phosphate Binder Agent and Calcitriol

In the present study, we have measured serum parathormone (PTH), total calcium and inorganic phosphore levels in 14 CAPD patients treated with (seven patients) or without (seven patients) aluminum hydroxide and calcitriol. Blood samples were obtained immediately prior to and after a mean 3.7 months of CAPD therapy. In both groups, CAPD therapy caused significant decrease in the levels of mean serum PTH and inorganic phosphore, whole significantly increasing the levels of serum total calcium. Prior to CAPD therapy, the mean serum PTH, total calcium and inorganic phosphore levels were similar

in the two groups. On the other hand CAPD therapy, in patients treated with aluminum hydroxide and calcitriol, the levels of mean serum PTH and inorganic phosphore were significantly lower ($p<0.05$ and $p<0.05$ respectively) and the level of mean serum total calcium was significantly higher ($p<0.01$) that in patients who had not received these drugs. These data suggest that CAPD therapy is beneficial in controling of serum PTH, calcium and inorganic phosphore levels, but these are not sufficient and requiring additional medications are generally required.

Key Words : CAPD, Parathormone, Serum calcium, Inorganic phosphore, Aluminum hydroxide, Calcitriol.

KAYNAKLAR

1. Blumenkrantz MJ Kopple JD Moran JK et al : Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21 : 849-861, 1982.
2. Blumenkrantz MJ Moran JK Coburn JW : Peritoneal clearance during prolonged maintenance peritoneal dialysis in diabetic and nondiabetic patients (Abstract). *Kidney Int* 14 : 671, 1987.
3. 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.
4. Cassidy MJD Owen JF Ellis HA et al : Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Q J Med* 54 : 29-48, 1985.
5. Cunningham J Beer J Coldwell RD et al : Dialysate calcium reduction in CAPD patients treated with calcium carbonate and alfacalcidol. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 63-68, 1992.
6. Delmez JA Slatopolsky E Martin KJ et al : Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21 : 862-867, 1983.
7. Delmez JA Fallon MD Bergfeld MA et al : Continuous ambulatory peritoneal dialysis and bone. *Kidney Int* 30 : 379-384, 1986.
8. Erbay B : Perkütan Tenckhoff kateter yerleştirilmesi ve komplikasyonları. *Ankara Tıp Bülteni* 10 : 347-354, 1988.

9. Gokal R Ramos JM Ellis HA et al : Histological renal osteodystrophy, and 25-hydroxycholecalciferol and aluminum levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 23 : 15-21, 1983.
10. Hodsman AB Cordy PE Fraher LJ : Parathyroid hormone, vitamin D, and metabolic bone disease in dialysis patients. In *Clinical Dialysis* : Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE (eds). Second edition, Prentice-Hall International Inc. pp 494-534, 1990.
11. Martinez M Ausejo M Miguel JL et al : Comparative study between intact PTH and fragments of PTH in patients hemodialysis and CAPD. *Perit Dial Int* 11 : 137-140, 1991.
12. Nolph KD Sorkin I Rubin J et al : Continuous ambulatory peritoneal dialysis : Three - year experience at one center. *Ann Intern Med* 92 : 609-613, 1980.
13. Piraino B Bernardini J Holley J et al : Calcium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 2.5 mEq/L calcium dialysate. *Clin Nephrol* 37 : 48-51, 1992.
14. Rodriguez - Carmona A Selgas R Martinez M et al : Characteristics of the peritoneal mass transfer of parathormone patients under continuous ambulatory peritonea ldialysis therapy. *Nephron* 37 : 21-24, 1984.
15. Shusterman NH Wasserstein AG Morrison G et al : Controlled study of renal osteodystrophy in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 82 : 1148-1156, 1987.
16. Silver J Naveh-Many T Mayer H et al : Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 78 : 1296-1301, 1986.
17. Zucchelli P Santoro A : Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. *Int J Artif Organs* 10 : 173-178, 1987.

