

## Renal Osteodistrofi

### Renal Osteodystrophy

Aynur Metin Terzibaşoğlu\*, Meltem Pekpak\*\*, Ülkü Akarırmak\*

#### ÖZET

Kronik böbrek yetersizliği, böbrek işlevlerinin geriye dönüşümsüz ve ilerleyerek azalması ile karakterize fonksiyonel bir tanımdır. Bu ilerleyici azalma glomeruler filtrasyon hızında (GFR) azalma, serum kreatinin seviyesinde artışla birlikte. Bununla birlikte kronik böbrek yetmezliğinde değişen derecelerde kemik metabolizması bozuklukları gelişir. Kemikteki patolojik değişiklikler renal parankimdeki kayba bağlı olarak kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormonuyla ilişkilidir. Renal osteodistrofide adıyla tanımladığımız bu bozuklukta Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı, Düşük Döngülü Kemik Hastalığı, Osteomalazi, Osteosklerozis ve Osteoporozis klinik olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu makalede kronik böbrek yetersizliği sonucu karşılaşılabileceğimiz kemik metabolizma bozukluklarının patolojisini, klinik görünümünü ve tedavi yaklaşımlarını kısaca gözden geçirmeyi amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Kronik böbrek yetersizliği, renal osteodistrofi, osteoporoz

#### SUMMARY

Chronic renal insufficiency is a functional definition which is characterized by irreversible and progressive decreasing in renal functions. This impairment is in collaboration with glomerular filtration rate and serum creatinine levels. Besides this, different grades of bone metabolism disorders develop in chronic renal insufficiency. Pathologic changes in bone tissue due to loss of renal paranchyme is interrelated with calcium, phosphorus vitamine-D and parathyroid hormone. Clinically we can see high turnover bone disease, low turnover bone disease, osteomalacia, osteosclerosis and osteoporosis in renal osteodystrophy.

In this article we aimed to review pathology of bone metabolism disorders due to chronic renal insufficiency, clinic aspects and treatment approaches briefly.

**Key words:** Chronic renal insufficiency, renal osteodystrophy, osteoporosis

Kronik Böbrek Yetersizliği(KBY) ortalama yaşam ömrünün uzaması ile birlikte tüm dünyada sık karşılaşılan problemler arasındadır.Ülkemizde 1995 yılı KBY insidansı milyonda 49,52, prevalansı 77,72 olduğu bildirilmiştir.

KBY olan hastaların, tanı araçlarının ve diyaliz yöntemlerinin geliştirilmesi ile ortalama yaşam süreleri uzamakta, bu da çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır.

Kronik böbrek yetersizliği, böbrek işlevlerinin geriye dönüşümsüz ve ilerleyerek azalması ile karakterize

fonksiyonel bir tanımdır.Bu ilerleyici azalma glomeruler filtrasyon hızında (GFR) azalma, serum kreatinin seviyesinde artışla birlikte. Azalmış sağlam nefronlarda hiperfiltrasyona bağlı olarak glomeruler kapiller basınç ve akım hızı artar. Renal kitlenin azalması, sağlam nefronların işlevsel ve yapısal hipertrofisi ile sonuçlanır. Bu adaptasyon, böbrek işlevi normalin yalnız %10-15'i olduğu zaman bile korunur. İleri derecede nefron kaybı klinik üremi belirtileri ile sonuçlanır (1,2).

Hastalıklar ile ilgili komplikasyonların önlenmesi, te-

(\*) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

(\*\*) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bölümü

davisinden daha kolay olduğu için KBY'de komplikasyon oluşmadan önce önlemleri alınmalıdır. KBY tanısı almış olgularda, yaşamı zorlaştıran çeşitli komplikasyonlardan biri de iskelet sistemi ile ilgili olan renal osteodistrofidir. Renal osteodistrofi gelişim sürecinde karşılaşılan komplikasyonlar, önemli morbidite ve mortalite nedeni sayılan vertebra çökme ve/veya femur boynu kırığı ile sonlanabilir. KBY organizmada hemen hemen bütün sistemleri etkilemektedir. Renal osteodistrofi iskelet sistemini yakından ilgilendiren bir komplikasyondur.

## RENAL OSTEODİSTROFİ

Kronik böbrek yetmezliğinde değişen derecelerde kemik metabolizması bozuklukları gelişir. Kemikteki patolojik değişiklikler kalsiyum, fosfor, D vitamini ve paratiroid hormonuyla ilişkilidir. Renal parankimdeki kayba bağlı olarak metabolizmalarında bozukluk gelişir. Böbrek yetmezliğindeki kemik hastalıklarını anlamak için kalsiyum ve fosfor metabolizmasının ve dengesinin patofizyolojisini anlamak gerekir (3,4,5).

### Renal Osteodistrofinin Patofizyolojisi;

**Vitamin D metabolizması;** Renal parankimdeki kayba bağlı olarak Kalsitriol sentezi azalır. Artmış paratiroid hormon ve düşük fosfor seviyesi ile kalsitriol sentezi stimule edilir.

Kalsitriolün etkisi serum kalsiyum ve fosforunu arttırmak ve kemik mineralizasyonu için uygun hale getirmektir. Hipokalsemi ve hipofosfatemi durumunda stimüle edilir. Böbrek yetmezliğinde, azalmış senteze bağlı bir yetersizlik vardır. Renal yetersizlikte fosfor itrahi azalır. Bu tabloda hiperfosfatemi durumunda düşük fosfor seviyesinin stimülatör etkisini ortadan kaldırır.

**Fosfor Retansiyonu;** Glomerüler filtrasyon (GFR) oranındaki azalma fosfor retansiyonuna ve serum PO<sub>4</sub> düzeyinde artışa yol açar. Hiperfosfateminin etkileri (6);

1- İyonize kalsiyumda (iCa) azalma: Artmış PO<sub>4</sub> serumda iyonize kalsiyumu düşürür. Azalmış iCa seviyesi PTH sekresyonunu stimüle eder. Böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde PTH, fosforun tubuler reabsorpsiyonunu azaltarak serum fosforunu düşürür ve iCa seviyelerini normale getirir.

2- PTH sekresyonunda artma: PO<sub>4</sub> bilinmeyen bir mekanizma ile PTH sekresyonunu stimüle eder. Artmış fosforun kalsitriol üzerine olan inhibitör etkileri PTH stimülasyonuna yol açar. Böbrek yetmezliğinde fosfor kısıtlanması, iCa ve kalsitriol seviyelerini artırmadan PTH seviyesini azaltmaktadır.

PO<sub>4</sub>'un PTH konsantrasyonu üzerine direkt etkisi üzerinden meydana geldiği ileri sürülmektedir.

3-Kalsitriol üretiminde azalma: Hipofosfatemi renal parankimde Kalsitriol sentezini stimüle ederken, hiperfosfatemi inhibe eder. Kalsitriol, PTH sentez ve salınımının potent inhibitörüdür. Kalsitrioldeki düşme, bu inhibisyonu ortadan kaldırarak kontrolsüz PTH artışına yol açar.

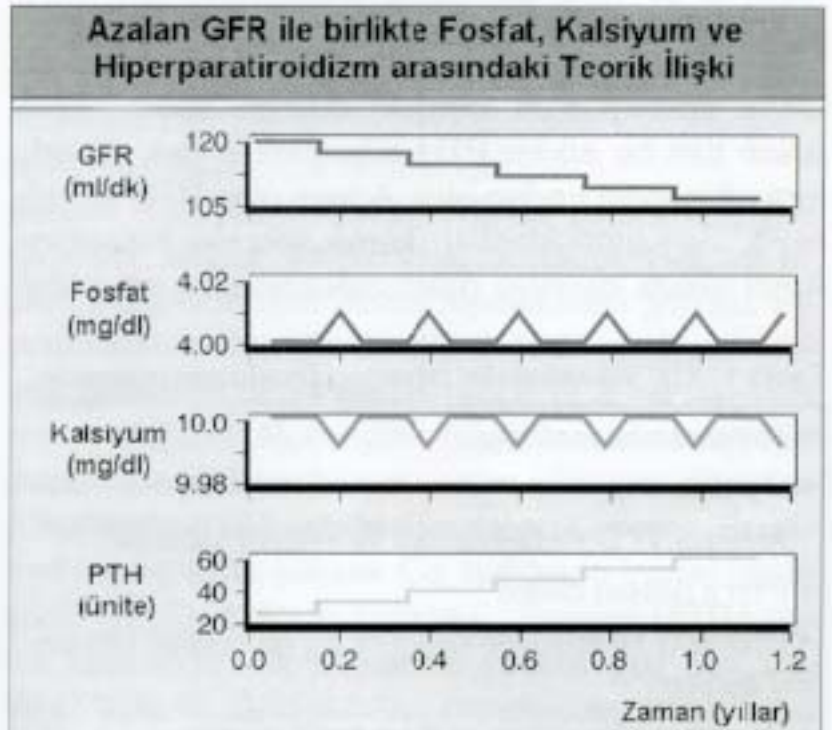
4-Renal osteodistrofide mekanizma şu hipotez ile açıklanmaya çalışılmaktadır (Trade-off hipotezi)(7): Fosfor yükselince, iCa'da geçici bir düşüş olur. Bu düşüş, renal klirensi arttırarak PO<sub>4</sub> seviyesini normale getiren PTH sekresyonunu arttırır. Bunun sonucu olarak iCa yerine konulur. Bu döngü GFR'deki her düşüşte tekrarlanır. PTH'daki devamlı artışa rağmen normal PO<sub>4</sub> ve iCa seviyesi sağlanmış olur. En sonunda, şiddetli nefron kaybı olduğunda artmış PTH seviyesi PO<sub>4</sub> seviyesini düşüremez, hiperfosfatemi ve hipokalsemi sürer gider. Bu evrede, artmış PTH düzeyleri, kemikten kalsiyumla birlikte PO<sub>4</sub> mobilizasyonu yaparak PO<sub>4</sub> seviyesini daha da arttırır. Grafik 1'de trade-off hipotezi sunulmuştur.

**Paratiroid Hormon;** Serum kalsiyumundaki düşüş ve beta-adrenerjik sistemdeki değişikliklere yanıt olarak sekresyonu artar. PTH'un etkileri;

1- Kemikte osteoklastları arttırır. Kalsitriol varlığında kemik rezorpsiyonunu arttırarak serum kalsiyum ve PO<sub>4</sub> seviyesini yükseltir.

2- Kalsitriolün böbrekte sentezini arttırır. Böylece kalsiyum ve PO<sub>4</sub>'un intestinal absorpsiyonu artar.

3- Kalsiyumun distal tübülden reabsorpsiyonunu arttırır, PO<sub>4</sub>'un tubuler reabsorpsiyonunu azaltır.



**Grafik 1:** Azalan GFR ile birlikte fosfat, kalsiyum ve hiperparatiroidizm arasındaki ilişki.

4- Osteoblastların sayı ve fonksiyonunu artırarak kemik formasyonunu artırır.

Böbrek yetersizliğinde PTH sekresyonundaki artışın nedenleri tablo 1'de belirtilmiştir. Sekonder hiperparatiroidizm renal osteodistrofi patofizyolojisinde önemli bir rol almaktadır.

**Sekonder Hiperparatiroidizm (SHP):** Serum iCa düzeyinin kronik olarak düşük seyrettiği durumlarda, paratiroid hormon salgılayan hücrelerde gelişen hiperplazi ve sonuçta PTH'un fazla salgılanmasıyla karakterize bir tablodur (8). SHP, semptomatik hipokalsemiyi önlemek için geliştirilen bir uyum mekanizmasıdır. KBY'deki SHP 3 evrede yorumlanır:

1- Asemptomatik kompensatuar SHP: Serum kalsiyum düzeyi normal veya normalin hafif altında olan fonksiyonel paratiroid hiperplazisi ve subklinik düzeyde iskelet değişiklikleri (kemik mineral yoğunluğu azalması)

2- Hiperkalsemik SHP: Hiperkalsemiye yol açan otonom PTH salgısı

3- Osteitis fibroza sistika: Ciddi kemik patolojisine yol açan SHP

**Renal Osteodistrofi'de klinik tablolar;** Renal osteodistrofide, Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı, Düşük Döngülü Kemik Hastalığı, Osteomalazi, Osteosklerozis ve Osteoporozis klinik olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

#### **Yüksek döngülü kemik hastalığı (YDKH):**

KBY sürecinde kreatin klirensinin düşmesi ile ortaya çıkan fosfat retansiyonu, Ca X P çarpımının sabitliği nedeniyle serum kalsiyumunu düşürür. Azalmış böbrek kitlesine paralel olarak aktif D vitamini yapımı yetersizleşir, yükselmiş olan fosfat, PTH'un salgılanmasını stimüle ederken, 1-hidroksilaz aktivitesini düşürerek D vitamini oluşumunu daha da bloke eder. iCa'un kandaki düşüşü başta olmak üzere tüm bu etkiler PTH düzeylerinin çok yükseklere çıkmasına neden olur. Artmış olan PTH sinyalini ilk alan osteoklastlar, kemik yıkımını hızlandırır, ikinci olarak devreye giren osteoblastlar ise kemik

yapımını hızlandırır. Kemikte yüksek döngülü bir hiperaktivite durumu ortaya çıkar. Hipokalseminin mevcudiyeti, fosforun yüksekliği gibi faktörler tam düzeltilemediğinden az ya da çok ölçüde kemik yapım hızı, yıkım hızının gerisinde kalır. Kemikteki kalsiyum, magnezyum ve fosfor serbest kalır, fosforun yüksekliği devam edere ve özellikle dışarıdan tedavi maksadı ile verilen aktif D vitaminin etkisi ile kalsiyum düzeyleri de beraberce yükselirse Ca X P sabitesi nedeni ile yumuşak dokulara kalsiyum çökmesi gibi ciddi bir komplikasyon ortaya çıkar. Arteriyel, oküler, periartriküler, cilt ve cilt altında, kalp, akciğerler, böbrekler ve midede metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkar. Kalsiflaksis, özellikle CaXP çarpımı >50-55 olan hastalarda görülen, cilt altına hidroksiapatit kristallerinin çöktüğü ve küçük arterlerin tıkanmaları, doku nekrozları ile seyreden nekrozlardır. Koroner arterlerde yeni yöntemlerle kalsifikasyonlar gözlenmiştir. Bu hastaların çoğu sepsis ve iskemik olaylarla kaybedilirler. KBY'de renal klirens 50ml/dk'nın altına düştükten sonra hastaların en az % 50'sinde kemik morfolojisi ile ilgili ilk değişiklikler başlamış olur. Mineral kapsamı zayıflayan kemiklerde spontan kırıklar ortaya çıkar (9-10).

YDKH'da ilk adım fosfor düzeylerinin yükselmesine fırsat vermemek, yükselmiş ise normal sınırlara çekmektir. Fosfor düzeyleri normale çekildikten sonra hipokalseminin ve yüksek PTH düzeylerinin (normal üst sınırın 2-3 katının üzeri) düzeltilmesi aşamasına geçilmelidir (10).

#### **Düşük Döngülü Kemik Hastalığı (İdiopatik Adinamik Kemik Hastalığı) (AKH):**

Kemik yenilenme döngüsünün yavaşlamış olduğu, kemik yenilenme hızını gösteren laboratuvar ve diğer parametrelerin düşük kemik yenilenme hızı ile uyumlu olarak değişime uğradığı klinik bir tablodur. Temelde PTH düzeylerinin aşırı suprese edilmesine bağlı gelişen bir tablodur. Son dönem böbrek yetmezliğinde kemik yenilenme hızının normal sınırlarda devam edebilmesi için PTH düzeylerinin normalin 1,5-3 katı daha yüksek olması gerekir. Alüminyum (Al) toksisitesi olmayan ve PTH düzeyleri normal ya da daha düşük (<150 pg/ml) hastalarda kemik yenilenme hızının düşüklüğü, kemik mineralizasyonunun, osteoblast ve osteoklastların hem sayılarının hem aktivitelerinin azaldığı bir tablodur. Böbrek yetersizliğinde gıda ile alınan alüminyum atılamamaktadır. Uzun süre adinamik kemik hastalığı ve alüminyum kemik hastalığı karıştırılmıştır. Her ikisinde düşük döngülü kemik hastalığı oluşturmalarına rağmen, farklı hastalıklardır. Adinamik kemik

**Tablo 1:** KBY'de sekonder hiperparatiroidizmin nedenleri.

- Fosfat retansiyonu
- Hipokalsemi
- Anormal Vit D metabolizması ve yetersiz kalsitriol
- PTH'a gelişen direnç
- PTH salgı kontrolünde kalsiyum denge noktası (set-point) değişimi
- Paratiroid hücrelerinin otonom proliferasyonu
- Diğer faktörler

hastalığında, PTH yanında kemik alkalen fosfataz izoenzim düşüklüğü (<27 UI) vardır. Osteomalazinin tersine, osteoid doku azalmış ya da normaldir. Kalça kırığı sıklıklarının PTH'u arzulanan sınırlarda olan diyaliz hasta grubuna göre daha sık olduğu ileri sürülmektedir. Kemiğin kalsiyum bağlama yeteneği düştüğü için metastatik kalsifikasyonunun daha kolay ortaya çıkabilmesi söz konusu olabilir. AKH'da olası etmenler, hastanın yaşı, hipotiroidizm, steroid tedavisi, toksik dozda demir ve flor, hipofosfatemî ve asidoz gibi faktörlerdir. PTH'nu baskılayan faktörler arasında en önde gelenleri aşırı ekzojen kalsiyum kullanımı ve Vit D preparatlarıdır. Artmış eritropoetin kullanımı, yüksek serum magnezyum düzeyleri hiperglisemi, PTH'un özellikle periton diyalizi sırasında diyalize olarak aşırı kaybı muhtemel nedenler arasındadır. Yaşlılarda, diyabetiklerde, kronik periton diyalizi hastalarında daha sık olduğu görülmektedir. Periton diyalizine giren hastalarda, düşük kalsiyumlu diyaliz sıvılarının kullanılması, aktif Vit D kullanımının sınırlanması, kalsiyumsuz fosfor bağlayıcılarının kullanımı faydalı olabilmektedir (9,11).

Yüksek ve düşük döngülü kemik hastalıklarının klinik özellikleri benzerdir. Kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü, kemik kırıkları, metastatik kalsifikasyon, kalsiflaksis, anemi- eritropoetin (EPO) yanıtızsızlığı, gelişme geriliği görülür. Tendon rüptürü ve pruritise yüksek döngülü olanlarda daha sık rastlanır (12).

#### **Mikst kemik hastalığı:**

Bu tabloda hem yüksek döngülü, hem de düşük döngülü kemik hastalığının özellikleri bulunur. Hangi hastalık predominantsa onun özellikleri belirgindir(11). Tanı koyarken 'altın standart' tetrasiklin işaretli transiliak kemik biyopsisidir. Biyopsi ile trabeküler kemik hacmi, osteoid yüzey, osteoid kalınlık, aşınmış yüzey, osteoblast, osteoklast yüzeyi, mineralize olan yüzey, mineral apozisyon oranı, duvar kalınlığı, formasyon dönemi, mineralizasyon gecikme zamanı ölçülebilir(9).

#### **Osteomalazi:**

Kemiğin mineralizasyonunun gecikmesi ve çok sayıda mineralize olmamış osteoid birikimi ile karakterize bir tablodur. KBY olgularında, tam ya da göreceli Vit-D veya metabolitinin eksikliğinin yanında, D vitaminin etkisine karşı gelişen direncin bulunduğu inanılmaktadır. Diğer etyolojik nedenler arasında kollajen sentezinin ve olgunlaşmasının azalması, amorf Ca ve P'un olgunlaşmasının kristalleşme fazında durması, Al toksisitesi, asidoz sayılabilir (9,13).

#### **Osteoskleroz:**

Radyolojik değerlendirmelerde kemik dansitesinde artış görülür. Artmış PTH varlığında tablo derinleşir.

#### **Osteoporoz:**

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikroyapısının ve geometrisinin bozulması, kemik kırılabilirliğinde artış ve kırıklara yatkınlıkla karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır. Şu anki bilgilere göre osteoporozun kontrolü poligeniktir. Vit-D reseptör geni, osteokalsin geninin D-vit promotor bölümü, tip-I kollajen geni, estradiol reseptörü ve kemik yıkım-yapımında rol alan sitokinlerin genleri bu süreci düzenlemektedir. KBY'de Vit-D metabolizması değişiklikleri, immobilizasyon, kronik protein eksikliği, asidoz kemiği ilgilendiren patolojik süreçleri etkileyerek sekonder osteoporozu yol açabilir. KBY zemininde gelişen osteodistrofi tablosu idyopatik, postmenopozal ve senil osteoporoz olarak bilinen süreçlerle birlikte seyredebilir (14).

#### **Renal Osteodistrofi'nin biyokimyasal özellikleri:**

**Serum Paratiroid hormon (PTH) düzeyi:** Paratiroid hormon yüksekliği KBY sürecinde klirensin 30-60 ml/dk arasında olduğu bir noktada yükselmeye başlar, klirens 10-20 ml/dk arasında ise normalin 1-2,5 arasında bulunması optimal sayılırken, diyaliz hastalarında 150-300 pg/ml arasında (üst sınırın 2-3,5 bulunması) kabul edilebilir gibi gözükmektedir (15). Paratiroid hormon seviyesi >300 pg/ml yüksek-döngülü, <100 pg/ml düşük-döngülü kemik hastalığını akla getirir (16).

**Serum Fosfor düzeyi:** Renal fonksiyon normalin %20-30'a düşüncüye kadar hiperfosfatemî gözlenmez. Fosfor seviyesinin yüksekliği 3 tip RO'de artabileceğinden spesifik değildir. Mortalite riski 6.5 mg/dl'nin üzerindeki seviyelerde artar(17). Tedavi sırasında hipofosfatemiden kaçınmak için, serum P seviyeleri monitorize edilmelidir.

**Serum Kalsiyum düzeyi:** RO'de serum kalsiyum değerleri sıklıkla normal veya düşüktür. Şiddetli hiperfosfatemide tipik olarak hipokalsemi görülür. Hipalbuminemi varlığında düşük total kalsiyum seviyesi dikkatlice değerlendirilmelidir (iCa normal veya artmış olabilir). Alüminyum toksisitesi olmadan bile düşük-döngülü hastaların serum kalsiyum düzeyleri yüksek-döngülü hastalardan daha yüksektir. Paratiroid hiperplazisi, yüksek Ca varlığında inhibe olmayan PTH yüksekliği ile birlikte dir. Tersiyer HPTH olarak tanımlanır. Hiperkalsemi, yüksek doz oral Ca, Vit-D tedavisi, Al birikmesi, immobilizasyon ve tiazid diüretikleri kullanımından da kaynaklanabilir. Paraneoplastik sendrom, Multiple Myelom gibi böbrek dışı

malign hastalıklarda da hiperkalsemi gelişebilir (5).

**Serum Magnezyum düzeyi:** Kreatin klirensi 30ml/dk altına düşmedikçe, serum Mg düzeyi normaldir. Mg düzeyinde belirgin artış PTH'un baskılanmasına, eksikliği ise osteoklastik ve osteoblastik aktiviteyi baskılayarak düşük-döngülü kemik hastalığına (AKH) yol açabilir(13).

**Serum Alkalin fosfataz düzeyi (ALP):** Alkalin fosfataz düzeyi osteoid birikimini yansıtır. Birçok izoenzimleri olmasına karşın total ALP düzeyi osteoblastik aktivite hakkında genel bir bilgi verir.Yükselmiş ALP düzeyi değerlendirilirken karaciğer problemleri ekarte edilmelidir. Osteitis fibrozadaki ALP yüksekliği hemen hemen karakteristikken, Alüminyum entoksikasyonuna sekonder gelişen osteomalazide normalin çok az üstündedir. Artmış seviyeleri düşük ve yüksek döngülü hastalarda görülebilirken, hastaların çoğunda normaldir. Kemiğe spesifik ALP düşüklüğü adinamik kemik hastalığında düşük PTH (<150 pg/ml) ile birlikte spesifik bir belirteçtir (5).

**Osteokalsin (Kemik Gla protein):** Osteokalsin osteoblastlar tarafından sentezlenen, matrikste depolanan, Vitamin-K'ya bağımlı bir proteindir. Kemiğin kollajen olmayan protein içeriğinin büyük bir oranını yansıtır. KBY olgularında renal klirensin azalmasına bağlı olarak serum düzeyleri yükselir. Dializ olgularında serum osteokalsin değerlerinin düşüklüğü adinamik kemik hastalığını düşündürür. Kalsitriol almayan olguların serum osteokalsin düzeyleri yüksekken; tersi durumunda bu değerler stabil yada düşüktür. KBY olgularında iskelet sisteminin değerlendirilmesinde, osteokalsin ölçülmesi önerilmektedir (5).

**Kreatinin klirensi:** KBY'de kreatinin klirensi 50ml/dk'nın altına düştükten sonra hastaların en az % 50'sinde kemik morfolojisi ile ilgili ilk değişiklikler başlar (12).

## VII. RENAL OSTEODİSTROFİ'NİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Renal osteodistrofiyi önlemek ve tedavi etmek için KBY'nin düzenli kontrol altında tutulması gerekmektedir. KBY'nin tedavi yaklaşımında, protein kısıtlanması, aneminin düzeltilmesi, KBY'ne yol açan HT, DM gibi kronik hastalıkların kontrolü, elektrolit ve mineral dengesizliğinin düzeltilmesi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, protein kısıtlanmasının, glomerüler kapiller basıncı azalttığı, proteinüriyi ve ilerleyen sklerozu önlediği belirtilmektedir. RO'nin

tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda belirtilmiştir;

- Ca ve P değerleri normal sınırdan tutulmalıdır
- PTH'nu baskılanarak paratiroid hiperplazisi önlenmelidir
- İskelet sistemindeki patolojik değişikliklere karşı dikkatli olunmalıdır
- Yumuşak doku kalsifikasyonları önlenmelidir
- Alüminyum, demir ya da florid gibi toksik ajanlardan uzak durulmalıdır
- Uygun egzersiz programları önerilmeli, hasta ve yardımcı personel transfer konusunda eğitilmelidir

### **Sekonder Hiperparatiroidizm tedavisi:**

Hiperparatiroid kemik hastalığında temel yaklaşım; kalsiyum suplementasyonu, fosfor düzeylerinin kontrolü ve D vitamini tedavisinden oluşmaktadır. Hiperfosfateminin önlenmesi sekonder HPTH tedavisinin yanısıra yumuşak doku kalsifikasyonlarını da önler. Dializ öncesi serum fosfor(P) düzeyinin ortalama 4-5.5 mg/dl arasında olması önerilmektedir (3,4).

**Kalsiyum(Ca) suplementasyonu:** P bağlayıcılar grubundan kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat, kalsiyum desteği sağlar. Kalsiyum karbonatın etkin olabilmesi için asidik ortama ihtiyaç vardır. Yemeklerle birlikte alınmalıdır. Kalsiyum asetatın tolere edilmesi zordur. Aklorhidrisi olanlarda tercih edilmelidir. Kalsiyum sitrat alüminyum emilimini arttırdığından kullanılmaz. GFR 20-50 ml/dk olan hastalarda Ca emiliminin azaldığı gösterilmiştir. KBY olgularında oral Ca yumuşak dokularda kalsifikasyona yol açabileceğinden Ca desteğinin verilme zamanı kesin olarak belli değildir.Serum P seviyesinin 3 mg/dl altında olan hastalarda, hiperkalsemi riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (5,18).

**Kalsimimetik ajanlar:** Kalsiyuma duyarlı reseptörleri daha duyarlı hale getiren ve bu yolla PTH'yı baskılayabilen ilaçlardır (R568)(19).

**Fosfor düzeyinin kontrolü:** GFR, 20 ml/dk altına düşünce genelde hiperfosfatemi ortaya çıkar. Hiperparatiroidizm için ana tetikleyicidir. KBY olgularında GFR'nin azalması ile orantılı olarak P alımı azaltılmalıdır. Hiperfosfateminin kontrolünde ilk adım P alımının kısıtlanması olmalıdır. Sadece diyetle hiperfosfatemi düzeltmek mümkün olmamaktadır. GFR normalin %25-30 ml/dk altına indiğinde fosfor bağlayıcılar kullanılmalıdır (18).

**Fosfor Bağlayıcılar:** -Mg içerenler  
-Ca içerenler  
- Al içerenler

**Magnezyum içerenler;** ciddi hipermagnezemi yapıtlarından kullanılmazlar

**Kalsiyum karbonat;** 1 gramı 43 mg fosfor bağlar. 1-12 gr/gün dozunda verilir. Hiperkalsemi, konstipasyon ve diyare gibi yan etkilere karşı dikkatli olunmalıdır.

**Kalsiyum asetat;** 1 gramı 106 mg fosfor bağlar. Tolere edilmesi zordur. 2-6 gr/gün kullanılır.

**Kalsiyum sitrat;** Aluminyum emilimini arttırdığından kullanılmaz.

**Aluminyum içerenler;** Sadece aluminyum içeren formu likid olarak hazırlanmaktadır. Adinamik kemik hastalığına, dializ ensefelopatisine, anemiye neden olduğundan sürekli kullanımda tercih edilmemelidir. Kullanılacaksa kan düzeyi kontrol edilmelidir. En etkili P bağlayıcısı olduğundan kısa dönemli kullanılmaktadır.

**Polialilaminhidroklorit (Renagel);** Al, Ca, Mg içermeyen üç iyon yüklü anyonlara bağlanan yeni fosfor bağlayıcısıdır. Safra asitlerine de bağlanarak kolesterolü %15-25 düşürür. Hamile, emziren, barsak obstrüksiyonu olanlarda kontraendikedir. 3.5 gr/gün kullanılır. Çok pahalıdır ve T.C. de piyasada yok.

**D vitamini kullanımı;** KBY'de D vitamini eksikliği sıklığı hiperparatiroid olanlarda %19 iken 25 OH D3 eksikliği %60 'tır. D vitaminini sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesi (hormon replasmanı) ve sekonder hiperparatiroidizmin tedavisi (PTH'un baskılanması) endikasyonlarında kullanılmaktadır. Renal osteodistrofiyi önlemek için D vitaminine erken başlanması önemlidir. D vitamini başlama zamanı ve dozu iPTH düzeyine göre belirlenmelidir. Adinamik kemik hastalığına yol açabileceğinden iPTH normal ya

lidir. D vitaminine yetersiz yanıt nedenleri arasında tedaviye uyumsuzluk, hiperfosfatemi, paratiroidde nodüler hiperplazi sayılabilir. Kullanılan D vitamini analogları tablo 2'de gösterilmiştir (20).

D vitamini tedavisinde oral yada parenteral aralıklı yüksek doz uygulamalarının birbirlerine kesin üstünlükleri gösterilememiştir. Aynı zamanda hiperkalsemi yapmayan D vitamini preparatlarının etkinlik açısından diğerlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

**Kalsitriol;** KBY olgularında kalsitriolün kullanımı, artmış PTH düzeyini azaltırken alkalen fosfataz düzeyinde azaltarak bozulmuş dengeleri düzenler. Kalsitriol almalarına karşın dirençli osteomalazili olgular, Al toksisitesi sonucu gelişen kemik hastalıkları grubunda değerlendirilmektedir. Kalsitriol periton diyalizi olgularında intraperitoneal olarak da kullanılabilir. Kalsitriolün intravenöz uygulanmasının endojen direnci kırdığına inanılmaktadır (20).

**Bifosfonatlar;** Osteoklastik aktiviteyi inhibe, osteoblastları stimüle ederek antirezorbtif etki gösterirler. Hiperkalsemi ve yumuşak dolu kalsifikasyon riski yüksek olan KBY'li hastalarda kullanılması önerilmektedir. Bu ilaçların kullanımı ile, vertebral kemik kütlelerinde %5 oranında artış görülürken, vertebrada yeni kırık insidansında %50-90 oranında azalma kaydedilmiştir (21).

Yukarıda sözü edilen tedavi yöntemleri ile PTH'un baskılanmasının yeterli olmadığı durumlarda paratiroidektomi önerilmektedir (20). Tablo 3'de paratiroidektomi endikasyonları sunulmuştur.

**Tablo 2:** D vitamini analogları T. C'de var/yok.

<b>Klasik vitamin D preparatları</b>	(-)
Kalsidiol (25 OH vitamin D)	Rocaltrol (+), Calcijex (+)
Kalsitriol (1,25 (OH) <sub>2</sub> Vitamin D)	Alfakalsidiol One-Alpha(+)
<b>Non-hiperkalsemik vitamin D preparatları</b>	
	24,25 (OH) <sub>2</sub> vit D3 (-)
	22-oksakalsitriol (-)
	19 nor 1,25 (OH) <sub>2</sub> vit D3 (parakalsitol) (-)
	1 alfa OH vit D2 (-)
	Heksafluorokalsitriol (-)

**Tablo 3:** Paratiroidektomi endikasyonları.

- Ciddi ilerleyici semptomatik osteitis fibroza
- Sebat eden hiperkalsemi
- Kontrol altına alınamayan kaşıntı
- Sebat eden ciddi yumuşak doku kalsifikasyonu
- İdiopatik, yaygın cilt nekrozu (kalsiflaksi)
- Tedavisinde yetersiz kalınan artrit, periartrit ve spontan tendon rüptürü

da <200 pg/ml ise D vitamini başlanmamalıdır. D vitamini alan hastanın 2-4 haftada serum Ca ve P düzeyleri, 3 ay ara ile iPTH düzeyleri incelenmelidir. Tedaviye yanıt için 6-8 haftadan önce karar verilmemelidir. D vitamininin hiperkalsemi, hiperfosfatemi, KBY seyrinde hızlanma, Adinamik kemik hastalığı, iskelet dışı kalsifikasyonlar gibi yan etkileri akılda tutulmalıdır. Serum kalsiyumu >10.5mg/dl, serum fosforu >6.5mg/dl, PTH <200 pg/ml ise D vitamini kesilme-

## KAYNAKLAR

1. Brenner BM, Lazarus M. Chronic Renal Failure. Isselbacher K, Braunwald E (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine McGraw-Hill, 1994, 13th. edition, Vol II, p 1274-1281.
2. Andreoli TE, Evanoff GV, Ketel BL, Shah SV, Walker PD. Kronik Böbrek Yetersizliği. (Çeviri: Ülkü U.) Cecil Essentials of Medicine. Türkçesi. Tuzcu M (ed). Yüce Yayınları, İstanbul, 1995: s 244-254.
3. Llach F, Bover J: Renal Osteodystrophy. Brenner BM, Rector FC (eds): Textbook of Nephrology, 1996, Vol II, p 2187-2254.
4. James Mc C, Rajiv K: Renal Osteodystrophy. Harry RJ, Gary ES, Saulo K (eds). The Principles and Practice of Nephrology. USA, 1994, p 1245-1257.
5. Alem A. Renal Osteodystrophy in Ahmad S, Knowles M (eds). Manuel of Clinical Dialysis, Science Press Ltd, UK, 1999, p 130-138.
6. Rose BD, Rennke HG. Signs and Symptoms of Chronic Renal Failure. Renal Pathophysiology. Rose BD, Rennke HG (eds). Williams and Wilkins, Baltimore, 1994, p 276-300.
7. Bricker NS. On the pathogenesis of the Uremic state. An exposition of the 'trade-off hypothesis'. N Engl J Med 1972; 286: 1093-1099.
8. Biberöglü S. Sekonder Osteoporoz. Osteoporoz. Gökçe Kutsal Y (ed). Roche, İstanbul, 1998:56-72.
9. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy (Review). J Bone Miner Res 2002;17(12): 2094-2105.
10. Ersoy F. Üremik Kemik Hastalığının Önemi ve Klinik Özellikleri. Yüksek Döngülü Kemik Hastalığı. Türk Nefroloji Derneği ve Kayseri Şubesi Nefroloji Kış Okulu Program ve Özet Kitabı. 16-17 Mart 2002, Kapadokya s; 6.
11. Ersoy F. Üremik Kemik Hastalığının Önemi ve Klinik Özellikleri. Düşük Döngülü kemik Hastalığı. Türk Nefroloji Derneği ve Kayseri Şubesi Nefroloji Kış Okulu Program ve Özet Kitabı. 16-17 Mart 2002, Kapadokya s; 7.
12. Ersoy F. Hemodializde en çok karşılaşılan sorunlardan kemik metabolizma bozuklukları. Anadolu Böbrek Vakfı. Renaliz 2002; 4(10): s 4-5.
13. Kiyoshi K: The kidney and calcium homeostasis. Kidney International (suppl.)1994; 97-105.
14. Eryavuz M. Osteoporoz Tanımı ve Sınıflandırması. Osteoporoz. Gökçe Kutsal Y. (ed). Roche, İstanbul, 1998: s 1-7.
15. Ersoy F. Üremik Kemik Hastalığının Önemi ve Klinik Özellikleri. Üremik Kemik Hastalığının Tanı ve Tedavisinin Takibinde Kullanılan Laboratuvar Metodları. Türk Nefroloji Derneği ve Kayseri Şubesi Nefroloji Kış Okulu Program ve Özet Kitabı. 16-17 Mart 2002, Kapadokya s; 5.
16. Lucas PA, Brown RC, Woodhead JS, et al. 1,25 dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced renal failure: effects of simultaneous protein and phosphate restriction. Clin Nephrol 1986; 25:7-10.
17. Block GA, Hubert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium X phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1999;31:607-617.
18. Ulusoy Ş. Fosfor bağlayıcı ajanlar. Anadolu Böbrek Vakfı. Renaliz Dergisi 2002;4(10):s 8-9.
19. Walter H. Renal osteodystrophy: Role of calcimimetics. Am J Kidney Dis, 2003; 41(3)suppl1:104-107.
20. Türkmen A. Üremik kemik hastalıklarında D vitamini kullanımı. Anadolu Böbrek Vakfı. Renaliz Dergisi 2002; 4(10): s 6-7.
21. Dinçer G. Osteoporozda Medikal Tedavi Yaklaşımları Alternatif İlaçlar. Osteoporoz. Gökçe Kutsal Y (ed). Roche, İstanbul, 1998: s 207-233.