

# KRONİK BÖBREK HASTALIĞINA BAĞLI HİPERPARATİROİDİZMOE DÜŞÜK FOSFATIN ETKİSİ

Dr. Şali Çağlar \* / Dr. Melda Çağlar\*\*

## Giriş

Kronik böbrek hastalıklarında ciddi bir komplikasyon olarak bilinen hiperparatiroidizm eski zamanlardan beri bilinmektedir<sup>1-5</sup>.

Sekonder hiperparatiroidizmin meydana gelişindeki olayların iyi bir şekilde öğrenilmesi yalnız ilim açısından değil aynı zamanda üreminde görülen osteitis fibrozanın meydana gelmesini önlemek bakımından da büyük bir gelişmedir.

Böbrek hastalıklarında eksternal fosfat dengesini normalde tutabilmek için, kanda paratiroid hormon (PTH) aktivitesinin arttığına dair güvenilir deliller elde edilmiştir<sup>6-7</sup>. Bunda kronik böbrek hastalıklarında harap olan nefronla oranlı olarak kanda biriken fosfatın, PTH salgılanmasını arttıran tenbihin meydana gelmesinde önemli yeri olduğu kabul edilir<sup>8</sup>. İleri sürülen görüşe göre böbrek hastalıklarında nefronun harap olması halinde, fosfat ıtrahında bir azalma meydana gelir. Bu hal geçici olarak kanda fosfat birikmesi ile beraberdir. İtrah edilmemesi nedeni ile kanda yükselen fosfat, iyonize franksiyondaki kalsiyumu düşürerek, paratiroid-bezinden hormon sekresyonunu artırır. Paratiroid hormon aktivitesinin artması, rezidüel nefronlarda fonksiyonel fosfat reabsorpsiyonunu azaltmak suretile ekskresyonu artırır. Fosfatürinin artması, plazmada artan fosfat konsantrasyonunu normal değerlere getirerek iyonize franksiyondakinin normale dönmesini sağlar. PTH ise yüksek değerlerde kalır, aksi halde PTH'nin düşmesi fosfatı yeniden yükseltir. Kronik böbrek hastalığının seyri sırasında glomerüller filtrasyon miktarının (GFR) düşmesi, fosfat dengesini normalde tutabilmek için, yukarda bahsi geçen kötü siklisun devam etmesine sebep olur. Bu görüşe göre sekonder hiperparatiroidizm böbrek hastalığının başlangıcında ortaya çıkar, daha sonra hastalıkla birlikte ilerleyici bir seyir gösterir. Böbrek hastalığının seyri sırasında hangi devrede ortaya çıktığı henüz anlaşılmıyan vitamin D

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nejroloji Bölümü Öğretim üyesi

\*\* Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji Bölümü Öğretim Üyesi

rezistansı kalsiyum reabsorpsiyonunu azaltmak sureti ile, sekonder hiperparatiroidizmin meydana gelmesinde etkin bir başka faktör olarak bilinir.

Buradaki çalışma ile önerilen bu görüş kontrol edilmiştir. Bunun için normal mongrel cinsi köpekler alınmış ve bunlarda nefron sayısı azaltılarak son devre böbrek yetmezliği meydana getirilmiştir. Her devrede böbrek fonksiyonlarına bakılmıştır. Bunun için iki grup köpek alınmıştır. Birinci grupta günde 1200 mg fosfat alan köpekler yer almıştır. İkinci grupta ise günde 150 mg altında fosfat alanlar yer almıştır. Her iki grupta da her devredeki böbrek fosfor ekskresyonu kapasitesi ve PTH seviyelerine bakılmıştır.

### **Araştırma Yönetimi ve Araçları**

Çalışmada mongrel cinsi sıhhatli köpekler kullanılmıştır. Bunun için önce, deneyler sırasında devamlı kalacak sistostomi tüpü konulmuştur. Bu işlem aşağıdaki şekilde yapılmıştır.

Köpeğe, 30 mg/kg. nembutal intravenöz yolla verildikten sonra ameliyat masasına alınmış, göbeğin 10 cm aşağısından başlamak ve simfisis pubise kadar devam etmek üzere bir insizyonla karın boşluğuna girilmiştir. Mesane bu insizyon yerinden dışarı çıkartılarak fundus kısmında bir kısım doku çıkartılmıştır. Buraya deneyler süresince devamlı kalan ve iritan olmayan bir tüp yerleştirilmiştir. Ameliyat sırasında bir kısım fundus dokusunun çıkartılmış olması mesane hacmini küçülttüğünden tüp vasıtası ile daha doğru ve tam idrar toplama imkanı elde edilmiştir.

Bu ilk müdahaleyi müteakip bir haftalık beklemeden sonra ilk kontrol çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmada, kreatinin klerensi, fosfat klerensi, tübüler fosfat reabsorpsiyon (TRP) ve plazma paratiroid hormon (PTH) seviyelerine bakılmıştır. Kontrol çalışmasından sonra, ikinci bir müdahale ile yandan 12. kostanın hemen altında kostaya paralel 10-15 cm lik bir insizyon yapılarak, bir taraf böbreği, renal arter ve dalları disseke edilerek görünür hale getirilmiştir. Hilusta böbreğe giren renal arterel dallarından üç tanesi bağlanmak suretile böbrekte nefronlar %70 oranında azaltılmıştır. İkinci müdahaleden sonra bir haftalık stabilizasyon devresi için beklenildikten sonra ilk çalışmalar aynen burada da tekrar edilmiştir. Bu çalışmadan sonrada normal böbrek üzerinde yapılan aynı müdahale ile nefron sayısı %70 oranında azaltılmıştır. Böbrek fonksiyonlarına bu seviyede de bakılmış ve sonra böbreklerden bir tanesi çıkartılmıştır. Böylece geriye kalan az sayıdaki nefronu

ile bir böbrek bırakılmıştır. Son çalışmalar da bu devrede yapılmıştır. Yukarıda bahsedildiği gibi her cerrahi müdahaleden sonra, deneyler için bir haftalık toparlanma ve stabilizasyon devresi tanınmıştır. Çalışmalarda (GFR) sırası ile 60 dan 40-20-5-10 mg/kg a düşmüştür. Çalışmalar iki gurup hayvan üzerinde uygulanmıştır. 1. gurubta günlük 1200 mg fosfat, 1600 mg kalsiyum ihtiva eden köpek diyeti kullanılmıştır. Bu guruptaki köpeklerin günlük diyetin tamamını alıp almadıkları yakından takip edilmiştir. 2. gurup köpeklere ise %20 protein, %70 karbonhidrat, %10 yağ ihtiva eden eşit değerdeki kalori verilmiştir. Ancak ikinci grubta birinci gurubtan farklı olarak günlük fosfat 150 mg olarak verilmiştir. Her bir köpekte 5-8 hafta arasında devam eden deneyler süresince aynı diyet muhafaza edilmiştir.

Ayrıca fosfatı azaltılmış diyetle beslenerek sekonder hiperparatiroidizmden korunmuş olan beş köpekte bu defa ve gastrik tüb yolu ile verilen 600 mg fosfatın kısa etkileri araştırılmıştır. Son çalışmada 3 kontrol klerens periyodundan sonra fosfat verilmiş ve her biri birer saatlik olmak üzere beş klerens çalışması daha yapılmıştır. Çalışmalar sırasında az fosfat alan köpeklere 1200 mg/24 saat fosfatlı diyet verilerek bu durumda fosfat ekskresyonu PTH seviyelerine bakılmıştır. GFR, eksojen kreatinin klerensi yolu ile ölçülürken fosfat klerensine de bakılmıştır. Her devredeki çalışmada en az üç 15-45 dakikalık periyodlar elde edilmiştir. PTH seviyesi jugular vene konan kateterlerle alınmış ve radio immünoasey yolu ile<sup>13</sup> kreatinin, Bonsnes ve Toussky<sup>10</sup>, fosfat Gomori<sup>12</sup>, kalsiyum otomatik absorpsiyon spektrofotometre, iyonize kalsiyumda anaerobik şartlarda elektrod kullanılarak tayin edilmiştir<sup>12</sup>.

### **Bulgular**

1200 mg fosfat alan gruba ait bulgular Tablo 1 de gösterilmiştir. Her iki böbreğin yerinde normal durumda iken yapılan çalışmalarda ortalama GFR 64/ml/dk, TRP %91 PTH 40 ü olarak tesbit edilmiştir. Renal arter dallarını bağlamak suretile meydana getirilen parsiyel infaktüsten sonra GFR 38 ml/dk, düşmüş TRP %90 ve PTH 70 ü ye yükselmiştir. Karşı taraftaki böbreğin parsiyel infaktüsünden sonra ise GFR 16 ml/dk ve TRP 60'a düşerken, PTH 150 ü ye yükselmiştir. Parsiyel olarak infarkte edilen böbreklerden birinin çıkarılmasından sonra GFR 5 ml/dk, %8 e düşerken PTH 730 ü yükselmiştir.

Tablo 2 de düşük fosfatlı diyetteki köpeklerden biri üzerinde yapılan çalışmalardan bir örnek görülmektedir. Burada GFR deki

azalma, normal fosfat alan guruplardakine çok yakın bir benzerlik gösterirken, TRP ve PTH seviyelerinde önemli farklılıklar dikkati çekmiştir. Düşük fosfatlı diyetteki gurupta, nefron sayısındaki azalma ile birlikte GFR azalırken, TRP hala %90 nun üzerinde ve PTH seviyesinde ise herhangi bir artma tesbit edilmemiştir.

Şekil 1, düşük ve 1200 mg fosfat alan guruplarda TRP ve GFR seviyelerini göstermektedir; şekilde de görüldüğü gibi, 1200 mg fosfat alan gurupta GFR azalması ile oranlı olarak, PTH seviyesi yükselmiş, TRP ise azalmıştır.

Şekil 2 de düşük fosfatlı ve 1200 mg/gün fosfatlı diyetteki guruplarda PTH seviyelerine ait sonuçlar görülmektedir. 1200 mg/gün fosfat alan gurupta GFR azalırken, PTH oranlı olarak yükselmiştir. Buna karşılık, düşük fosfat alan gurupta GFR çok düşük değerlere gelmesine rağmen, TRP ve PTH seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır.

Düşük fosfat alan guruptaki 3 köpekte, yukarda tarif edildiği gibi bir defada gastrik tüp yolu ile 600 mg fosfat verilmiş ve bunun TRP ve PTH aktivitesi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Buna ait bulgular Tablo 2 de gösterilmiştir. Fosfat almından önce, GFR 12,5 ml/dk, TRP %89,6, PTH 53 ü iken, fosfat almından sonra serum fosfatı tedricen yükselmiş, iyonize kalsiyum seviyesi ise resipsal olarak azalmıştır. TRP de önemli düşme PTH'de önemli yükselme tesbit edilmiştir.

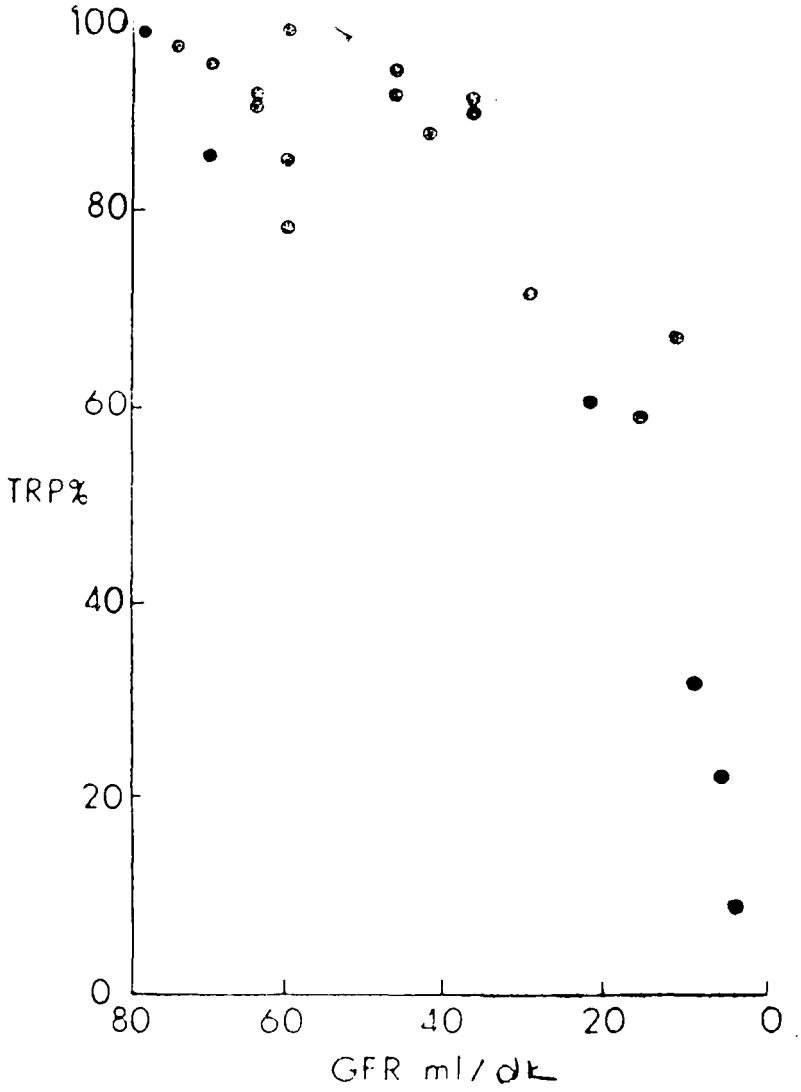
**TABLO 1**

**Düşük ve 1200 mg Fosfatlı Diyetle Beslenen Köpeklerde Seri Halinde Nefron Azalmasının GFR, TRP, PTH Üzerine Olan Etkileri.**

	<b>GFR</b>	<b>TRP</b>	<b>PTH</b>
A — 64	Ml/dk	91 %	40 U
1 — 37	" "	90 "	70 "
2 — 16	" "	60 "	150 "
3 — 5	" "	8 "	730 "
B — 61	" "	99 "	28 "
1 — 47	" "	97 "	41 "
2 — 18	" "	99 "	42 "
3 — 12	" "	98 "	36 "

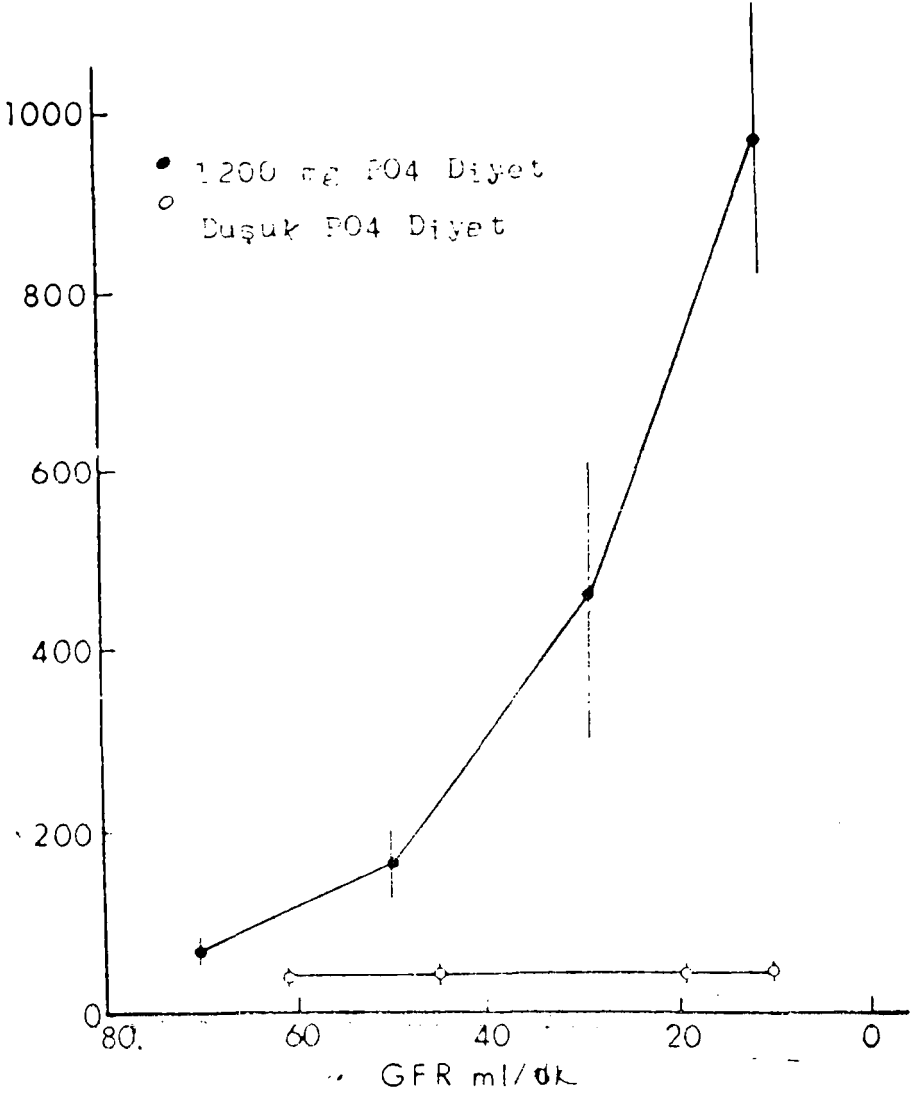
A — 1200 mg/gün fosfat alan köpekteki seri çalışmalar

B — Düşük fosfatlı diyet alan köpekteki seri çalışmalar



Şekil 1

Düşük ve 1200 mg. Fosfatlı diyetle GFR ve TRP seviyeleri



Şekil 2

Düşük ve 1200 mg Fosfat diyetlerde GFR ve PTH Seviyeleri

TABLO 2

**Düşük Fosfatlı Diyetle Sekonder Hiperparatiroidizimden Korunmuş Olan Köpeklerde Oral Yolla Bir Defada 600 mg Fosfat Verilmesinin TRP ve PTH Üzerine Olan Tesirleri.**

	GFR	TRP	PTH
Kontrol	7,8 ml/dk	82,5 %	55 U
Deney	7,7 " "	15,6 "	200 "
Kontrol	12,9 " "	88,2 "	47 "
Deney	12,4 " "	16,2 "	130 "
Kontrol	16,7 " "	98,2 "	57 "
Deney	15,6 " "	27 "	250 "

Kontrol = Kontrol çalışması.

Deney = 600 mg fosfat verilmesinden sonraki çalışma.

Düşük fosfat alarak sekonder hiperparatiroidizimden korunan iki köpeğe bir hafta süre ile 1200 mg fosfat verilerek yapılan çalışmalarda ortalama GFR 11 ml/dk, TRP %99 ve PTH 45 ü olan değerler, 1200 mg/gün fosfat'tan sonra, TRP %42 düşmüş, PTH ise 600 ü yükselmiştir.

Tablo 3 de düşük ve 1200 mg/gün fosfat olan köpeklerde her devrede tesbit edilen plasma fosfat ve total kalsiyum değerleri gösterilmiştir. Her iki grupta fosfat seviyeleri yakın değerler gösterirken düşük fosfat alan grupta kalsiyum son devreye kadar önemli olacak şekilde yükseklik gösterirken, son devrede bu özellik kaybolmuştur.

TABLO 3

**1200 mg ve 150 mg Fosfatlı Diyetle Beslenen Köpeklerde Değişik Seviyelerde Serum Kalsiyum ve Fosfat Değerleri.**

	Fosfat		Kalsiyum	
	1200 mg PO	150 mg F-C	1200 mg	150 mg
Kontrol	4,7 mg %	4,5 mg %	10,4 mg %	10,2 mg %
1	4,0 » »	3,8 » »	9,5 » »	10,6 » »
2	4,5 » »	3,9 » »	9,9 » »	11,5 » »
3	6,4 » »	4,2 » »	10,1 » »	10,7 » »

### Tartışma

Kronik böbrek hastalıklarında, fonksiyon gören rezidüel nefronlar solüt ekskresyonu bakımından önemli adaptasyon gösterirler.

Bu adaptasyon genel olarak ekskresyon yapan ünitelerin azalması halinde, fonksiyon gören nefronun solüt ekskresyon kapasitesinin artması şeklinde görülür. Böyle bir adaptasyon ilerlemiş böbrek hastalıklarında fosfatın regülasyonunu sağlar<sup>7</sup>. Rezidüel nefronlarda, fosfat reabsorpsiyonunun azalmasında en büyük rol PTH'a aittir. Harap olan nefronlar dolayısıyla, fosfat ekskresyonu azalarak kanda geçici olarak yükselmektedir. Birçok araştırmacının inancıya göre, kanda yükselen fosfat iyonize fraksiyondaki kalsiyumu düşürerek, paratiroid glanda etki etmekte ve burada hormon sekresyonunu attırmaktadır. İleri sürülen bu formüle göre, kronik böbrek hastalıklarında görülen hiperparatiroidizm, fosfat dengesini normal de tutabilmek için bir adaptasyon mekanizmasıdır. Çalışmamızda bu görüşü destekliyen bulgular elde edilmiştir. 1200 mg fosfat alan köpeklerde nefron sayısı azaldığından, GFR azalması ile birlikte, fosfat ekskresyonunda ve PTH de artma tesbit edilmiştir. Düşük fosfat olan grupta ise nefron sayısı ve GFR'ın azalması, fosfat ekskresyonunda ve PTH seviyelerinde önemli değişiklikler meydana getirmemiştir. İşte bu bulgular, ilerlemiş böbrek hastalıklarında görülen sekonder hiperparatiroidizmin fosfat kontrol sistemi ile yakın ilgi gösterdiğini düşündürmüştür. Bununla beraber, yukarıda önerilen mekanizma bu hastalarda meydana gelen sekonder hiperparatiroidizmin muhtemelen tek nedeni değildir. Ayrıca böbrek hastalığının hangi devrede meydana geldiği henüz bilinmeyen vitamin D rezistansında meydana gelmesi gastro intestinal kalsiyum absorpsiyonunun azalmasına ve dolaysile ekstraselüler kalsiyum azalmasına neden olmaktadır. Bu da paratiroid bezi için kuvvetli bir uyarı olmakta ve hormon sekresyonunu arttırmaktadır. Nefron harabiyeti olmakla beraber, artan PTH sekresyonu nedeni ile, kan fosfat seviyesinin normalde tutulması, GFR ın 20-30 ml/dk ya düşmesine kadar devam eder. GFR ın bu seviyeye düşmesinden sonra maksimal kapasitedeki ekskresyon, fosfatı normal değerlerde tutmaya yeterli olmamaktadır.

Bu çalışmada, böbrek hastalıklarında sekonder hiperparatiroidizmin meydana gelmesinde, vitamin D rezistansının en önemli etken olmadığı ortaya çıkmıştır. Eğer bunun önemli rolü olsa idi 1200 mg fosfat alan grupta da sekonder hiperparatiroidizm meydana gelecekti. Halbuki çalışmada ilerlemiş böbrek hastalıklarına rağmen düşük fosfatlı diyetdeki köpeklerde sekonder hiperparatiroidizm meydana gelmemiştir. Hipofosfatemi meydana getirilerek kemikte deminerilizasyon meydana gelmesini önlemek bakımından, diyetdeki fosfatı, azalan GFR'la oranlı olarak azaltarak negatif fos-



fatı meydana getirmeyecek şekilde azaltığımızda sekonder hiperparatiroidizmle birlikte kemikte deminerilizasyona da mani olunmuştur.

### Özet

Çalışmalarımızda, çok ilerlemiş böbrek hastalığına karşın düşük fosfatlı diyete alınmak suretile, sekonder hiperparatiroidizme mani olunmuştur. İlerleyen böbrek hastalığında, solüt ekskresyon kapasitesinin artması ile birlikte PTH seviyesinde artma meydana gelmiştir. PTH deki artma tübüler fosfat reabsorpsiyonunu inhibe ederek kan fosfat değerini normale getirirken, diğer taraftan kemiği etkileyerek onda bazı değişiklikler meydana getirmektedir.

Hastalığın erken devrelerinde GFR la oranlı olarak fosfat alımı azaldığından sekonder hiperparatiroidizm önlenilmektedir. Uzun süre devam etmiş böbrek yetmezliklerinde, yerleşmiş olan sekonder hiperparatiroidizmi düşük fosfatlı diyete alarak ortadan kaldırmak mümkün olmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Follis, R. H., and D. A. Jackson, Renal osteomalacia and osteitis fibrosa in adults. *Med. J.* 72 : 232 1943.
2. Gilmour, J. R. *The Parathyroid Glands and Skeleton in Renal Disease*, Oxford University Press, Inc, New York. 1947.
3. Stanbury, S. W. Azotaemic renal osteodystrophy. *Brit. Med. Bull.* 13 :57 1957.
4. Pollak, V. E., A. F. Schneider, G. Freund, and R. M. Kark Chronic renal disease with secondary hyperparathyroidism *Arch. Intern. Med.* 103 : 200 1959.
5. Kleeman, C. R., O. Better, S. G. Massry, and M. H. Maxwell. Divalent ion metabolism and osteodystrophy in chronic renal failure. *Yale Biol. Med.* 40 : 1. 1967.
6. Slatopolsky, E., L. Gradowska, C. Kashemsant, R. KeMner, C. Manley, and N.S. Bricker. The control of phosphate excretion in uremia. *J. Clin. Invest.* 47 : 1965, 1966.
8. Bricker, N. S., E. Slatopolsky, E. Reiss, and L. V. Avioli. Calcium, phosphorus, and bone in renal disease and transplantation *Arch. Intern. Med.* 123 : 543. 1969.
9. Cchultze, R. G., H. S. Shapiro, and N. S. Bricker. Studies on the control of sodium excretion in experimental uremia. *J. Clin. Invest.* 48 : 869. 1969.

10. Bonsnes, R. W., and H. H. Taussky. On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction, *J. Biol. Chem.* 158 : 581. 1948.
11. Gomori, G. A. modification of the colorimetric phosphorus determination for use with the photoelectric colorimeter. *J. Lab. Clin. Med.* 27 : 955. 1942.
12. Moore, E. W. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J. Clin. Invest.* 49 : 318, 1970.
13. Berson, S. A. R. S. Yalow, G. D. Aurbach, and J. T. Potts, Jr, Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 49 : 613 1963.