

# Kronik Hemodiyaliz Programındaki Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Yüksek Kalsiyumlu Diyet ve Cholecalciferol'ün Serum Kalsiyum, İnorganik Fosfor, Alkalen Fosfataz ve Parathormon Düzeylerine Etkisi

Umur DORA\*  
Mustafa YURTKURAN\*\*

## ÖZET

*Kronik Hemodiyaliz programındaki kronik böbrek yetmezlikli hastaların serum kalsiyum, inorganik fosfor, Alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri üzerine yüksek elementer kalsiyum içeren gıdaların (1600 mg/gün kalsiyum) tek başına ve Cholecalciferol (300.000 ünite/hafta) ile birlikte kullanılmasının etkileri araştırılmıştır.*

*Sonuç olarak 1600 mg/gün elementer kalsiyum içeren diyet ek olarak kullanılan cholecalciferolün serum kalsiyum, inorganik fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri üzerine tek başına 1600 mg/gün elementer kalsiyum içeren diyetle göre üstünlüğü olmadığı kanısına varılmıştır.*

## SUMMARY

**The Effects of Cholecalciferol and High Calcium Diet on the Serum Calcium, Phosphorus, Alkaline Phosphatase and Parathormone Levels of Chronic Hemodialysis Patients**

*The effects of cholecalciferol (300000 IU/week) and high calcium diet (1600 mg/day) on the serum calcium inorganic phosphorus, alkaline phosphatase and parathormone levels of chronic hemodialysis patients have been investigated.*

\* Uz. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

*As a result of this study we may conclude that high calcium diet is effective on the serum calcium, inorganic phosphorus, alkaline phosphatase and parathormone levels, contrary the effects of cholecalciferol in chronic hemodialysis patients.*

Kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda bilinen üremenin sistemik komplikasyonları içerisinde renal osteodistrofi önemli bir yer işgal eder<sup>1-2</sup>. Bir yandan fosfat retansiyonu ve paratiroid bezinin yapı ve fonksiyonundaki değişiklik, öte yandan D vitamini metabolizmasındaki bozukluk ve bunların birbirlerini etkilemeleri renal osteodistrofinin ana sebebi olduğu gösterilmiştir.

Renal osteodistrofinin gelişmesini önlemek; efektif diyaliz yöntemleri ile fosfat retansiyonunu azaltarak bir dereceye kadar mümkün ise de, D vitamini metabolizmasındaki bozukluğun düzeltilmesi mümkün değildir. Çeşitli araştırmacılar Cholecalciferol kullanarak serum kalsiyum, inorganik fosfor ve parathormon düzeylerini pozitif olarak etkilediklerini bildirirken<sup>3-7</sup> bir kısım araştırmacılar da negatif sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir<sup>8</sup>. Bugün cholecalciferolün aktif metaboliti olan 1,25 dihidroxycholecalciferolün (1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) yaygın olarak kullanılması ve pozitif sonuçlar elde edilmesinin<sup>9-12</sup> yanında karaciğerde yapılan 25 hydroxycholecalciferol (25 (OH) D<sub>3</sub>) ile de pozitif sonuçlar alındığı bildirilmektedir<sup>13</sup>.

Öte yandan bir grup araştırmacı kronik hemodiyaliz hastalarında yüksek doz oral kalsiyum verilmesinin yukarıda adı geçen laboratuvar bulguları üzerine pozitif etkileri olduğunu ileri sürerken<sup>14-18</sup> bir grup araştırmacı da bozulmuş D vitamini metabolizması nedeniyle barsak absorpsiyonu olmayacağından oral kalsiyum kullanılmasının yararsız olacağını iddia etmektedir<sup>8,19,20</sup>.

Yukarıdaki literatür verilerin ışığında kronik renal yetmezlikli kronik hemodiyaliz hastalarında serum kalsiyum, inorganik fosfor, alkalen fosfataz ve total parathormon düzeyleri üzerine esasen literatürdeki etkileri tartışılmalı olan oral kalsiyum (1600 mg/gün) uygulamasının ve oral kalsiyum ile birlikte parenteral cholecalciferol (300.000 IU/hafta) uygulamasının etkilerini incelemek amacıyla aşağıda gereç ve yöntemini açık olarak anlattığımız çalışmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hemodiyaliz Merkezinde kronik hemodiyaliz programındaki 12-60 yaşları arasındaki 21 hastada yapıldı.

Hastaların tümü kreatinin klirensi 5 ml/dk nin altında olan son dönem kronik yetmezlikli idi, hepsinin böbrekleri vardı ve hastaların hiçbirinde kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği, kollajen doku hastalığı, multipl myeloma, diabet, amiloidoz gibi hastalıklar yoktu.

Hastalar 1-5 yıllık regüle hemodiyaliz hastaları idi. 0,5 gr/kg/gün proteinli diyet uygulaniyordu. Oral olarak günde 7.2 gr. Alüminyum hidroksit, 3000 meg. cobamide, B kompleks vitaminleri ve 300 mg. C vitamini alıyorlardı.

Hastaların tümü ortalama haftada 2 kez coil dializere karşı standart dializatla diyalize ediliyorlardı.

Çalışma birbirini izleyen üç tedavi döneminde yapıldı.

1. Dönem: Kronik hemodiyaliz programındaki hastalar bu dönemde 600 mg./

gün kalsiyum ihtiva eden diyetle ve oral kalsiyum ve parenteral D<sub>3</sub> vitamini verilmeden izlendi.

2. Dönem: Bu dönemde hastalara oral yolla total 1600 mg/gün elementer kalsiyum içeren gıdalar verildi. 1 ay süre ile izlendi.

3. Dönem: Bir ay süren bu dönemde de hastalara total 1600 mg/gün elementer kalsiyum içeren gıdalar verilmeye devam edildi. Ek olarak haftada 300.000 IU parenteral cholecalciferol (Vit. D<sub>3</sub>) solüsyonu intramusküler yoldan uygulandı.

Yukarıda anlatılan üç dönem içinde hastalarda herhangi bir şekilde diyaliz süresi ve tekniğinde değişiklik yapılmadı.

Bu üç dönemde sekonder hiperparatiroidizmin izlenmesinde serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri parametre olarak kabul edildi ve her hasta kendi kontrolü oldu. Radyolojik değerlendirmeler bu çalışmamızda parametre olarak alınmamıştır.

Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri tedavide değişiklik yapılmadan her tedavi döneminin birinci ayının sonunda hafta başı diyalizinden önce alınan kan örneklerinde saptandı.

Hastalardan alınan kan örnekleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında analiz edildi.

Serum kalsiyum düzeyini saptamak için titrimetrik yöntem kullanıldı. (Normali: 9-11 mg/dl)

Serum fosfor düzeyini saptamak için colorimetrik yöntem kullanıldı (Normali: 2.5-4.5 mg/dl).

Serum alkalen fosfataz düzeyini saptamak için enzimaticolorimetrik yöntem kullanıldı. (Normali: 80-220 IU/L).

Serum parathormon düzeyini saptamak için Radyoimmünassay yöntemi DPC firmasının kiti aracılığı ile uygulandı (Normali: 0.15-0.60 ng/ml).

Parametrelerimiz istatistiksel olarak -t- student testi ile anlamlandırılmıştır.

## BULGULAR

Yüksek kalsiyum içerikli gıdalar verilmeden ve D<sub>3</sub> vitamini uygulanmadan hastaların izlendiği birinci dönemde ortalama serum kalsiyum düzeyi  $9.63 \pm 1.39$  mg/dl, serum inorganik fosfor düzeyi  $6.23 \pm 2.08$  mg/dl, serum alkalen fosfataz düzeyi  $333.09 \pm 325$  IU/L serum parathormon düzeyi de  $3.7 \pm 1.71$  ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo I).

Yalnızca yüksek elementer kalsiyum içerikli (1600 mg/gün) gıdalar verilen ikinci devrede ise ortalama serum kalsiyum düzeyi  $10.72 \pm 0.98$  ng/dl serum alkalen fosfataz düzeyi  $304.57 \pm 286$  IU/L ve serum parathormon düzeyi  $3.11 \pm 3$  ng/ml olarak bulunmuştur (Tablo I).

Yüksek elementer kalsiyum içeren gıdalara ek olarak haftada 300.000 IU D<sub>3</sub> vitamininin intramusküler olarak uygulandığı üçüncü devrede ise ortalama serum kalsiyum düzeyi  $10.75 \pm 1.08$  mg/dl, serum inorganik fosfor düzeyi  $5.09 \pm 1.84$  mg/dl, serum alkalen fosfataz düzeyi  $309.25 \pm 289.76$  IU/L ve serum parathormon düzeyi  $3.60 \pm 1.84$  ng/ml olarak saptanmıştır (Tablo I).

Tablo: I  
Devrelere Göre Ortalama Değerler

Tedavi Devreleri	Serum Ca mg/dl	Serum P mg/dl	Serum AP IU/L	Serum PTH ng/ml
I. Dönem Tedavi yok	9.63 ± 1.39	6.23 ± 2.08	333.09 ± 325.37	3.7 ± 1.71
2. Dönem Yüksek elementer Ca içerikli diyet tedavisi	10.72 ± 0.8	4.23 ± 0.98	304.57 ± 286.17	3.11 ± 3
3. Dönem Yüksek elementer Ca içerikli diyet D <sub>3</sub> vit.	10.75 ± 1.08	5.09 ± 1.84	309.25 ± 289.76	3.60 ± 1.84

Tablo: II  
İstatistiksel Anlamlılık Değerleri

	Devre 1-2	Devre 2-3	Devre 1-3
PTH	0.25 > p > 0.1 AD	0.25 > p > 0.1 AD	0.45 > p > 0.25 AD
Ca	p < 0.005 İA	p > 0.45 AD	p < 0.005 İA
P	p < 0.001 İA	0.025 > p > 0.01 İA	0.25 > p > 0.1 AD
AP	0.25 > p > 0.1 AD	p > 0.45 AD	0.25 > p > 0.1 AD

AD = Anlamlı değil

İA = İstatistiksel anlamlı

## TARTIŞMA

Biz çalışmamızda 1600 mg/gün oral kalsiyum verilmesinin serum kalsiyum düzeyini arttırdığı, inorganik fosfor düzeyini azalttığını, alkalin fosfatase ve parathormon düzeyinde ise istatistiksel anlamlı olmayan minimal bir düşüşe sebep olduğunu saptadık. Bulgularımız, çalışmalarında 1159-2000 mg/gün elementer kalsiyum kullanan Meyrier<sup>14</sup>, Kopple<sup>15</sup> ve Clarkson<sup>16,17</sup>'un bulgularıyla paralellik göstermektedir. Bu araştırmacılar da oral kalsiyum uygulamasından sonra serum kalsiyum düzeyinde artma ve serum inorganik fosfor düzeyinde azalma saptamışlardır.

Öte yandan Eastwood<sup>8,19</sup> ve Goldsmith<sup>20</sup> kronik hemodiyaliz programındaki hastalarda oral kalsiyum uygulamasının hiçbir etkisi olmadığını belirtmektedir. Bulgularımız bu araştırmacıların bulgularıyla paralellik göstermemektedir.

Biz parenteral vereceğimiz cholecalciferolün karaciğerde 25 (OH) D<sub>3</sub>'e çevri-  
leceği düşüncesinden ve esasen son yıllarda kronik böbrek hastalarında 25 (OH) D<sub>3</sub>  
kullanılmasının yaygınlaşmasından cesaretle cholecalciferol kullanmayı planlamıştık.  
Nitekim aynı düşünceden hareketle Coburn<sup>7</sup> ve Stanbury<sup>3,4</sup>, 40.000-50.000 IU/  
gün Cholecalciferol kullanarak serum kalsiyum düzeyinde artış, inorganik ve alkalin

fosfataz düzeyinde azalma olduğunu saptamışlardır. Lumb<sup>6</sup>, 100.000 IU/gün Cholecalciferol ile 8 gün içerisinde olumlu sonuçlar alındığını bildirmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları, bu araştırmacıların sonuçları ile paralellik göstermemektedir. Bu farklılık bizim çalışmamızda cholecalciferol kullanmadan önceki dönemde yüksek doz oral kalsiyum uygulaması yapmamızdan olabileceği gibi değişik dozlarda cholecalciferol kullanmamızdan da olabilir. Witmer<sup>1,3</sup>, 13.000-27.000 IU/gün cholecalciferol uygulaması ile kronik renal yetmezlikli regüle hemodiyaliz hastalarının serum kalsiyum düzeylerinin yükselmediğini bildirmektedir. Bu araştırıcı ile değişik dozda Cholecalciferol uygulamasına rağmen sonuçlarımız paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak 1600 mg/gün elementer kalsiyum içeren diyetle ek olarak kullanılan cholecalciferolün serum kalsiyum, inorganik fosfor, alkalin fosfataz ve parathormon düzeyleri üzerine tek başına 1600 mg/gün elementer kalsiyum içeren diyetle göre üstünlüğü olmadığı kanısına varılmıştır.

### KAYNAKLAR

1. MADSEN, S.: Calcium and Phosphate Metabolism in Chronic Renal Failure, with Particular Reference to the Effect of 1  $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Act. Med. Scan. Supp. 638, 1979, p. 15.
2. COBURN, J.W., SLATOPOLSKY, E.: Vitamin D, Parathyroid Hormone and Renal Osteodystrophy. In Brenner, B.M. and Rector, F.C. (eds): The Kidney Vol. 2. W.B. Saunders Company, U.S.A., 1986, p. 1662-1729.
3. STANBURY, S.W., LUMB, G.A.: Metabolic Studies of Renal Osteodystrophy, I. Calcium Phosphorus and Nitrogen Metabolism in Rickets, Osteomalacia and Hyperparathyroidism Complicating Chronic uremia and in the Osteomalacia of the Adult Fanconi Syndrome. Medicine 41: 1, 1962.
4. STANBURY, S.W., LUMB, G.A.: Parathyroid Function in Chronic Renal Failure: A Statistical Survey of the Plasma Biochemistry in Azotaemic Renal Osteodystrophy. Q. J. Med. 30: 1, 1961.
5. DENT, C.E., HARPER, C.N., PHILPOT, G.R.: Treatment of Renal Glomerular-Osteodystrophy. Q. J. Med. 30: 1, 1961.
6. LUMB, G.A., MAWER, E.B., STANBURY, S.W.: The Apparent Vitamin D Resistance of Chronic Renal Failure. A Study of the Physiology of Vitamin D in man. Am. J. Med. 50: 421, 1971.
7. COBURN, J.W., KOPPEL, M.H., BRICKMAN, S.A., MASSRY, G.S.: Study of Intestinal Absorption of Calcium in Patients With Chronic Renal Failure. Kidney Int. 3: 264, 1973.
8. EASTWOOD, J.B., BRODIER, P.J., DE WARDENER, H.E.: Some Biochemical, Histological, Radiological and Clinical Features of Renal Osteodystrophy. Kidney Int. 4: 128, 1973.
9. NAGANT DE DEUXCHAISNES, C., ROUMBOUTS-LINDEMANS, C., HUAUX, J.P., WITHOFS, H., MEERSEMAN, F.: Healing of vitamin D deficient Osteomalacia by the Administration of 1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. In Mc Intyre, I. and Syelke, M. (eds): Molecular Endocrinology. Elsevier, North Holland, 1979, p. 375.

10. SHERRAD, D.J., BRICKMAN, A.S., COBURN, J.W., SINGER, F.R., MALONEY, N.: Skeletal Response to Treatment with 1.25-dihydroxy-vitamin D in Renal Failure. *Contrib. Nephrol.* 18: 92, 1980.
11. EASTWOOD, J.B., PHILLIPS, M.E., DE WARDENER, H.E., BORDIER, P.J., MARIE, P., ARNAUD, C.D., NORMAN, A.W.: Biochemical and Histological Effects of 1.25-dihydroxcholecalciferol in the Osteomalacia of Chronic Renal Failure, In Norman, A.W., Schaefer, K., Grigoleit, H.G., Von Herrath, D. and Ritz, E. (eds.): *Vit D and Problems. Related to Uremic Bone Disease.* W. de Gruyter, Berlin, 1975, p. 595.
12. PEACOCK, M., HEYBURN, P.J., AORON, J.E., TAYLOR, G.A., BROWN, W.B., SPEED, R.: Osteomalacia: Treated with 1 hydroxy or 1.25 dihydroxy-vitamin D. In Norman, A.W., Schaefer, K., Herrath, V., Grigoleit, H.G., Coburn, J.W., De Luca, J.F., Mawer, E.B., Suda, T. (eds.): *Vitamin D: Basic Research and its Clinical Application* de Gruyter, Berlin, 1979, p. 1177.
13. WITMER, G., MARGOLIS, A., FONTAINE, O., FRITSCH, J., LENOIR, G., BROYER, M., BALSAN, S.: Effects of 25-hydroxycholecalciferol on Bone Lesions of Children with Terminal Renal Failure. *Kidney Int.* 10: 395, 1976.
14. MEYRIER, A., MARSAC, J., RICHET, G.: The Influence of a High Calcium Carbonate Intake on Bone Disease in Patients Undergoing Hemodialysis. *Kidney Int.* 4: 146, 1973.
15. KOPPLE, J.D., COBURN, J.W.: Metabolic Studies of Low Protein Diets in Uremia. II. Calcium Phosphorus and Magnesium. *Medicine* 52: 597, 1973.
16. CLARCKSON, E.M., EASTWOOD, J.B., KOUTSAIMANIS, K.G., DE WARDENER, H.E.: Net Intestinal Absorption of Calcium in Patients with Chronic Renal Failure. *Kidney Int.* 3: 258, 1973.
17. CLARKSON, E.M., MC DONALD, S.J., DE WARDENER, H.E.: The effect of a High intake of Calcium Carbonate in Normal Subjects and Patients with Chronic Renal Failure. *Clin. Sci.* 30: 425, 1966.
18. CURTIS, J.R., DE WARDENER, H.E., GOWER, P.E., EASTWOOD, J.B.: The use of Calcium Carbonate and Calcium Phosphate without Vitamin D in the Management of Renal Osteodystrophy *Proc. Eur. Dial. Transplan. Assoc.* 7: 141, 1970.
19. EASTWOOD, J.B., BORDIER, P.J., DE WARDENER, H.E.: Comparison of the Effects of Vitamin D and Calcium Carbonate in Renal Osteomalacia. *Q. J. Med.* 40: 569, 1971.
20. GOLDSMITH, R.S., JOHNSON, W.J.: Role of Phosphate Depletion and High Dialysate Calcium in Controlling Dialytic Renal Osteodystrophy. *Kidney Int.* 4: 154, 1973.

Uz. Dr. Umur DORA  
 Uludağ Üniversitesi  
 Tıp Fakültesi  
 İç Hastalıkları Kliniği  
 BURSA