

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE DİPİRİDAMOLÜN SERUM
VE İDRAR KALSİYUM- FOSFOR DÜZEYLERİNE
ETKİLERİ**

Uzm. Dr. Cemal KURT

YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Saime PAYDAŞ

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

Nefroloji ihtisası yapmama vesile olan, hekimliği ve insanlığı ile hepimize örnek olan, hiç bir zaman desteğini ve bilgisini benden esirgemeyen Prof. Dr. Saime Paydaş'a, 3 yıl boyunca her konuda yanımda olan ve destek veren Doç. Dr. Mustafa Balal'a ve Nefroloji Bۆlümünde bir aile ortamında çalıŐmamı sağlayan saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Yahya Sağlıker, Prof. Dr. İbrahim Karayaylalı ve bilim dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Neslihan Seyrek'e, ayrıca daima yanımda ve kalbimde olan sevgili eŐim Nuran'a ve oğluma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR.....	İ
TABLO LİSTESİ.....	İİİ
ŞEKİL LİSTESİ.....	İV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	Vİ
KISALTMALAR LİSTESİ.....	Vİİ
1-GİRİŞ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.KALSİYUM FOSFOR HOMEOSTAZI.....	2
2.1.1.Kalsiyum.....	2
2.1.2.Fosfor.....	6
3-KALSİYUM FOSFOR HOMEOSTAZINDA ROL OYNAYAN HORMONLAR.....	10
3.1.Parathormon.....	10
3.2.Kalsitonin.....	12
3.3.D Vitamini.....	12
4-GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4.1.Örnek Toplama.....	17
4.2.İstatistik Analizler	18
5-BULGULAR.....	20
6-TARTIŞMA.....	21
7-SONUÇLAR.....	22
KAYNAKLAR.....	28
ÖZGEÇMİŞ.....	33

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1:Çalışmaya Katılanların Yaş Ortalaması	15
Tablo 2:İstatistik Olarak Anlamlı Bulunan Değerler.....	16
Tablo 3:İstatistik Olarak Anlamlı Bulunmayan Değerler.....	16
Tablo 4:Tüm Gönüllülerin Dipiridamol Öncesi ve Sonrası Değerleri, Ortalama Değerleri ile p Değerleri.....	22

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1 :Normal Kalsiyum Metabolizması.....	3
Şekil 2 :Normal Fosfor Metabolizması.....	5
Şekil 3 :Renal Fosfat Eşiğinin Saptanmasında Kullanılan Nomogram (TmP/GFR).....	14
Şekil 4 :Dipiridamol Öncesi ve Sonrası Serum Mg Değerindeki Değişiklik.....	17
Şekil 5 :Dipiridamol Öncesi ve Sonrası Serum Ca Değerindeki Değişiklik.....	17
Şekil 6 :Dipiridamol Öncesi ve Sonrası TPR Değerindeki Değişiklik.....	18
Şekil 7 :Dipiridamol Öncesi ve Sonrası İdrar Ca Değerindeki Değişiklik.....	18
Şekil 8 :İdrar P, Serum P, TPR, F Ex P Değerleri Arasındaki Yüzde Değişim Oranları.....	19
Şekil 9 :Serum Ca, İdrar Ca ve PTH Arasındaki Yüzde Değişim Oranları.....	19
Şekil 10:Dipiridamol Öncesi ve Sonrası Serum PTH Değerindeki Değişiklik.....	20
Şekil 11:Dipiridamol Öncesi ve Sonrası Serum Vit D ₂ Değerindeki Değişiklik.....	20
Şekil 12:Dipiridamol Öncesi ve Sonrası İdrar P Değerindeki Değişiklik.....	21
Şekil 13:Dipiridamol Öncesi ve Sonrası TmP/GFR Değerindeki Değişiklik.....	21

KISALTMALAR LİSTESİ

PTH	: Parathormon
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
AMP	: Adenozin Monofosfat
ADP	: Adenozin Difosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
25 (OH) D	: 25 Hidroksi Kolekalsiferol
1,25 (OH)₂D	: 1,25 Di Hidroksi Kolekalsiferol
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
BUN	: Kan Üre Azotu
Cr	: Kreatinin
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Cl	: Klor
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
Mg	: Magnezyum
ALP	: Alkalen Fosfataz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
CrCl	: Kreatinin Klerensi
F Ex Na	: Fraksiyone Sodyum Atılımı
TPR	: Tübüler Fosfat Reabsorpsiyonu
F Ex P	: Fraksiyone Fosfat Atılımı
TmP/GFR	: Renal Fosfat Eşiği

ÖZET

Sağlıklı Gönüllülerde Dipiridamolün Serum ve İdrar Kalsiyum, Fosfor

Düzeylerine Etkileri

Dipiridamol, trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe eden bir ilaçtır. Ayrıca adenosin yıkımını engelleyerek vazodilatasyon oluşturduğu için kalp damar hastalıklarında da kullanılmaktadır. Dipiridamolün bu etkilerinin yanı sıra; serum fosfor düzeyi düşük, böbrek fosfor eşiği düşük ve primer hiperparatiroidili hastalarda idrar fosfor atılımını azalttığı ve serum fosfor düzeyini artırdığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada sağlıklı gönüllülerde dipiridamolün serum ve idrar fosfor düzeyine etkileri araştırıldı. Çalışmaya alınan 26 sağlıklı gönüllünün 15'i erkek, 11'i kadındı. İlaç öncesi ve 7 gün boyunca 3x75 mg/gün dipiridamol verildikten sonra kan ve idrar tetkikleri yapıldı. Hematokrit, hemoglobin, trombosit, beyaz küre, trombosit fonksiyon testlerinde (kollogen, ristosetin, trombin), glukoz, kan üre azotu, kreatinin, serum potasyum, fosfor, parathormon, Vitamin D, kreatinin klirensi, idrarda sodyum (Na), magnezyum (Mg) değerlerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Dipiridamol sonrası serum kalsiyum (Ca) düzeyi 9,84±0,35 mg/dl'den 10,15±0,64 mg/dl'ye, Mg seviyesi 2,05±0,13 mg/dl'den 2,32±0,52 mg/dl'ye yükseldi. Serum Na 142,42±3,31 mmol/l'den 138,96±4,69mmol/l'e düştü. İdrar Ca 100,31±49,09 mg/gün'den 134,73±68,98mg/gün'e yükseldi. İdrar potasyum (K) 46,24±20,35 mmol/gün'den 38,98±12,87 mmol/gün'e, tübüler fosfor reabsorpsiyonu (TPR) 0,88±0,35'den 0,84±0,56'ye, TmP/GFR ise 3,6 ±0,60 mg/dl'den 3,3±0,57 mg/dl'e düştü.

Sonuç olarak adenosin re-uptake inhibisyonu ve/veya P glikoprotein aktivitesini inhibe ederek idrar fosfor atılımı azalttığı iddia edilen Dipiridamolle sağlıklı kişilerde benzer etki saptayamadık. Diğer çalışmaların aksine sağlıklı gönüllülerde Dipiridamolla TPR ve TmP/GFR de azalma saptadık. Ayrıca serum Ca değerinde artış ve Na değerinde azalma, idrarla Ca atılımında artma, K atılımında azalma saptadık. Bu nedenle Dipiridamolün sağlıklı insanlarda tübüler fonksiyonlara etki ederek böbrek P ve Ca atılımında etkili olduğu, bunun yanı sıra serum Na seviyesine de etkili olabileceği söylenebilir. Benzer çalışmanın daha geniş grupta tekrarlanması ve olası diğer mekanizmaların da değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: Dipiridamol, Fosfor, Kalsiyum, Tübüler fosfor Reabsorpsiyonu.

ABSTRACT

In Healthy Volunteers The Effect Of Dipyridamole On Serum And Urinary Calcium And Phosphorus Levels

Dipyridamole (D) inhibits the platelet aggregation and adhesion. Additionally, it is used in cardiovaacular diseases due to the vasodilatation effect related with the inhibition of adenosine degradation. In addition to these effects, Dipyridamole increases serum phosphorus (P) levels and decreases urinary P excretion in patients with primary hyperparathyroidism who have low serum P levels and low renal treshold.

In this study we investigated the effects of Dipyridamole on the serum and urine P levels in healthy volunteers. Twenty-six healthy volunteers are included into this study, male/female ratio was 15/11. Dipyridamole was given 3 times 75 mg daily and blood and daily urine samples were taken before and at the end of 7 days of the Dipyridamole therapy. At the end of the Dipyridamole therapy there were no changes in hematocrit, hemoglobin, platelet, white blood cell count, platelet function tests including collogen, ristocetin and thrombin, glucose, BUN, creatinine, serum potassium (K), P, parathormone, Vitamin D, creatinine clearance and urinary sodium (Na) and magnesium (Mg). However serum calcium (Ca) level increased from $9,84 \pm 0,35$ mg/dl to $10,15 \pm 0,64$ mg/dl, magnesium (Mg) level increased from $2,05 \pm 0,13$ mg/dl to $2,32 \pm 0,52$ mg/dl. Serum sodium (Na) level decreased from $142,42 \pm 3,31$ mmol/l to $138,96 \pm 4,69$ mmol/l. Daily urinary Ca level increased from $100,31 \pm 49,09$ mg to $134,73 \pm 68,98$ mg. Daily urinary K decreased from $46,24 \pm 20,35$ mmol to $38,98 \pm 12,87$ mmol, and tubular phosphorus reabsortion (TPR) decreased from $0,88 \pm 0,35$ to $0,84 \pm 0,56$. TmP/GFR decreased from $3,6 \pm 0,60$ mg/dl to $3,3 \pm 0,57$ mg/dl.

In summary, we did not detect decrease of urinary P excretion. in healthy volunteers by using Dipyridamole which increases TPR and TmP/GFR secondary to inhibiton of adenosin re-uptake and/or P glikoprotein activity. In contrast to other studies, we found that Dipyridamole caused a decrease in TPR and TmP/GFR in healthy volunteers. In addition we found increase in serum Ca levels and urinary Ca excretions and decrease in serum Na levels and urinary K levels. For these results we can conclude that Dipyridamole affects the tubular functions and renal P and Ca excretions in healthy volunteers and also effects the serum Na levels. We need similar studies exploring probable mechanisms in larger groups.

Key words: Dipyridamole, Calcium, Phosphorus, Tubular Phosphorus Reabsortion (TPR)

1. GİRİŞ

Trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe eden dipiridamolün bu etkiyi nasıl oluşturduğu tam aydınlatılamamıştır. Alyuvarlardan adenozin geri emilimini engellediği, trombositlerde ise fosfodiesterazı inhibe ederek 3,5-adenozin monofosfatı artırdığı, trombositleri aktive eden tromboksan A2 oluşumunu engellediği öne sürülmüştür. Dipiridamol, adenozin yıkılmasını engelleyerek oluşturduğu vazodilatasyon nedeni ile kalp damar hastalıklarında uzun süredir kullanılmaktadır.

Dipiridamolün, bilinen bu etkilerinin yanı sıra, serum fosfor düzeyi düşük, böbrek fosfor eşiği düşük ve primer hiperparatiroidili hastalarda idrar fosfor atılımını azalttığı ve serum fosfor düzeyini artırdığı bildirilmiştir. Benzer şekilde böbrek nakli sonrası hipofosfatemi gelişen hastalarda dipiridamolle serum fosforunda artış gözledik. Ayrıca kronik böbrek yetersizliği (evre-2, evre-3 ve evre-4) olan hastalarda dipiridamol sonrası serum fosforunda artış saptadık. Ancak idrar fosforunda ve kalsiyumunda istatistiksel anlamlı değişiklik bulmadık.

Bu çalışmada böbrek nakli, hipofosfatemik primer hiperparatiroidi, kronik böbrek yetersizliği gibi patolojik durumlarda dipiridamolle gelişen fosforun idrarla atılımındaki değişikliklerin, sağlıklı gönüllülerde de gelişip gelişmediğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALSİYUM FOSFOR HOMEOSTAZI

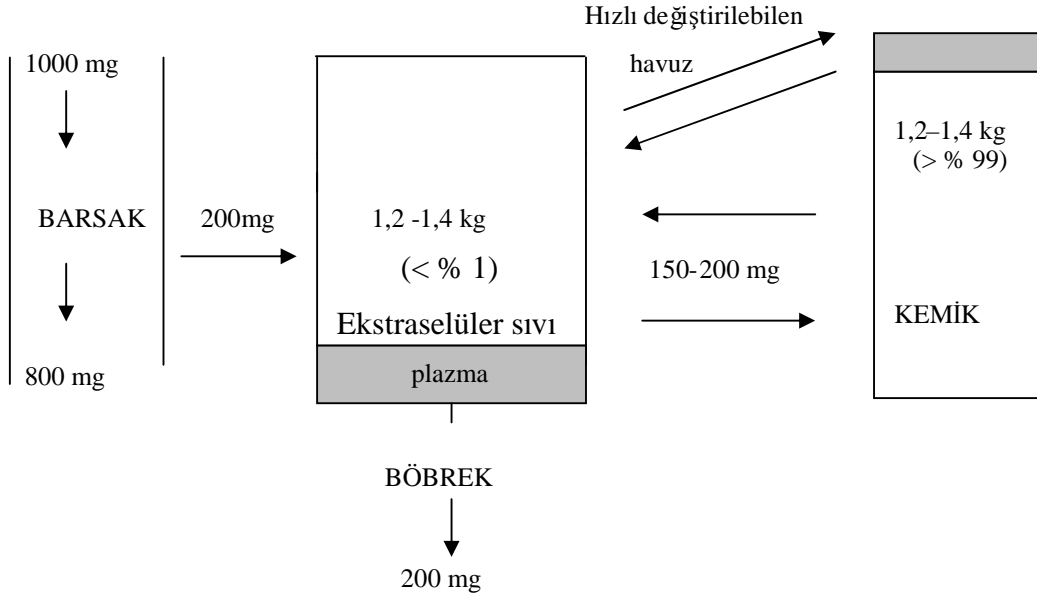
2.1.1. Kalsiyum;

Kalsiyum vücudumuz için önemli bir elementtir. Yapısal olarak kemik ve dişlerin yapısında yer alırken, fonksiyonel olarak da kan pıhtılaşması, hormonların salgılanması, iyon transportu ve nöromüsküler eksitabilite olaylarında görev alır.

Kalsiyum vücudumuzda pek çok fizyolojik olayın gerçekleşmesinde rol alır. Toplam vücut kalsiyum miktarı 1.2-1.4 kg kadardır. Kalsiyumun, % 99 undan fazlası iskelet yapısında ve çoğunlukla hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. % 1 kadarı ekstraselüler sıvıda bulunur. Kemikteki kalsiyumun 150-200 mg kadarı kemik yapım döngüsünde kemik ile ekstraselüler sıvı arasında değişir¹. Plazma kalsiyum düzeyi 8,4-10,2 mg/dl (2,1-2,6 mmol/L) arasındadır. Ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum (özellikle plazmada) üç şekilde bulunur.

- 1- Serum proteinlerine % 40 bağlı (% 80-90 albümine bağlıdır % 10-20 ise globüline bağlıdır).
- 2- Kompleks oluşturmuş şekilde % 10 (sitrat, bikarbonat, laktat ve fosfat anyonları ile) bulunur.
- 3- İyonize kalsiyum şeklinde ise % 50 si bulunur.

Günlük ortalama 1000 mg kadar kalsiyum beslenme ile alınır. Sıfır kalsiyum dengesi durumunda bunun 200 mg kadarı barsaktan emilir ve aynı miktarda kalsiyum idrarla atılır (şekil-1)¹.



Şekil-1: Normal kalsiyum metabolizması¹.

Kalsiyum homoestazı; barsaktan emilimi ve salgılanması, böbrekten emilimi ve salgılanması, kemikten rezorbsiyonu ve kemiğe reabsorbsiyonu ile devam ettirilir. Diyetle günde ortalama erişkin bir kişi 800 mg ile 1200 mg kadar kalsiyum alır. Günlük diyetle en az 400-500 mg kalsiyum gereksinimi vardır². Diyetle bunun altındaki alımlarda negatif kalsiyum dengesi olur. Süt ve süt ürünleri kalsiyum bakımından zengin besinlerdir. Diyetteki kalsiyumun %20-%70 'i barsaktan emilir³. Bu oran kişinin ihtiyacına göre belirlenir. Günde ortalama 400 mg kadar kalsiyum barsaktan emilir. Günde ortalama 200mg kadar kalsiyum ise barsak sıvıları ile sekrete edilir. Yani günde 200 mg kadar kalsiyum barsaktan kana geçer. Kalsiyum ince barsaktan emilir. Emilimin büyük kısmı duodenumda olur. Kalsiyum emilimi oral alımı takiben 4 saat içinde gerçekleşir. Kalsiyum emilimi kişinin gereksinimine bağlı olarak değişiklik gösterir. Puberte, gebelik, laktasyon dönemi gibi fizyolojik durumlarda kalsiyum emilimi artar. Vitamin D fazlalığı ve akromegali gibi patolojik durumlarda da kalsiyum emilimi artar.

Barsaktan kalsiyum emilimini azaltan durumlar ise şunlardır; Kalsiyum-fosfor oranı, diyetteki fitik asit, sitrat ve oksalat oranının fazla olması, kolsişin, teofilin, florid ve

glukokortikoid gibi ilaçlar kalsiyum emilimini olumsuz etkiler. Östrojen eksikliği, ileri yaş, gastrektomi, kısa barsak sendromu, motilitenin hızlı olması, barsak emilim bozukluğu sendromlarında, diyabet ve böbrek yetmezliğinde kalsiyum emilimi azalır. Protein eksikliğinin de kalsiyum emilimini azalttığı gösterilmiştir⁴.

İskelet sürekli olarak kalsiyumu çevre ortamı ile değiştirir. Kalsiyum giriş ve çıkışı arasında ki net denge çocuklarda pozitif, genç erişkinlerde sıfır, yaşlılıkta ise negatiftir⁵.

Böbrekler, kalsiyum homoestazının dakikalar içinde düzenlenmesinde rol alırken, barsak ve iskeletler, orta ve uzun dönemde kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde önemlidir⁶. Normal erişkinde her gün glomerülden filtre olan kalsiyum miktarı 10000 mg kadardır. Erişkinde filtre olan kalsiyumun % 97-99 'u geri emilir. Geri emilimin büyük kısmı (% 50-70) proksimal tübülden olmaktadır. Proksimal tübülden geri emilim aktif transportla olmaktadır. Burada ki kalsiyum emilimi sodyum geri emilimi ile yakından ilişkilidir ve PTH kontrolündedir⁵. İdrarla kalsiyum atılımı oral alınan ve idrarla atılan sodyumdan etkilenir. Ekstraselüler volüm artışı gibi böbrek sodyum atılımını etkileyen faktörler, benzer biçimde böbrek kalsiyum atılımını da etkilemektedir. Mineralokortikoidlerle ekstraselüler hacmin kronik olarak genişlemesi, idrarla kalsiyum atılımını artırmaktadır. Kalsiyum geri emiliminin % 30-40'ı henle kulpunun çıkan kolunda gerçekleşir. Burada sodyum ve kalsiyumun geri emilimi aynı yönde olmaktadır. Henlenin çıkan kalın kolunda kalsiyum nakli paraselüler yolla pasiftir. Bu basamakta kalsiyum nakli kalsiyuma hassas reseptörlerin katıldığı hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Kalsiyum geri emiliminin % 10 'u ise distal kıvrıntılı tübülden gerçekleşir. Distal tübülden kalsiyum geri emilimi aktif yolla olur ve bu basamak PTH ve kalsitriol tarafından düzenlenir.

Serum proteinlerindeki değişiklikler plazma kalsiyum seviyesini değiştirir. Serum albüminindeki 1 g/dl artış proteine bağlı kalsiyumu 0,8 mg/dl artırırken, globülin konsantrasyonundaki 1 gr/dl artış proteine bağlı kalsiyumu 0,16 mg/dl artırır. Proteine bağlı kalsiyum aşağıdaki formülle hesaplanır⁷⁻⁸.

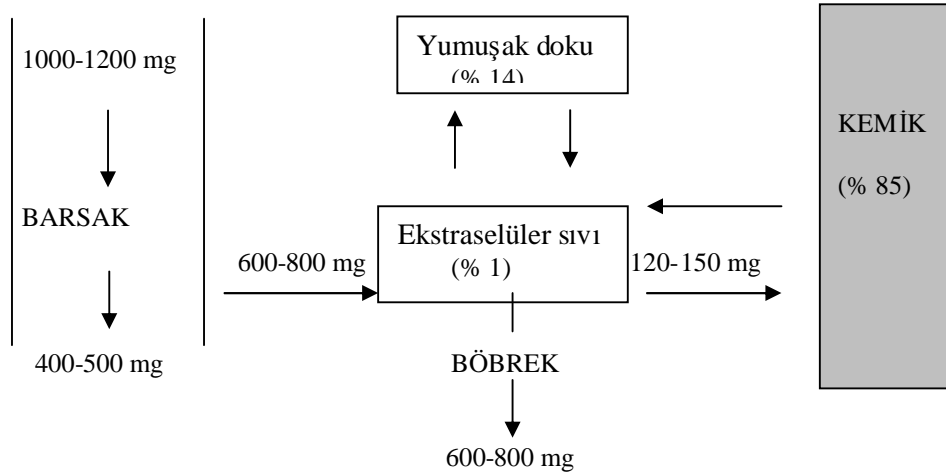
$$\text{Proteine bağlı kalsiyum oranı (\%)} = 8 \times \text{Albümin (gr/dl)} + 2 \times \text{Globülin} + 3$$

Serum sodyum konsantrasyonundaki önemli değişiklikler de proteine bağlı kalsiyumu etkiler. Hiponatremi proteine bağlı kalsiyumu artırırken, hipernatremi azaltır. Proteine bağlı kalsiyumu etkileyen bir diğer faktör ise pH da ki değişikliklerdir. pH da ki 0,1 lik bir artış

proteine bağı kalsiyumu 0,12 mg/dl artırıp iyonize kalsiyum seviyesinde düşmeye neden olurken, pH daki azalma ise proteine bağı kalsiyumu azaltıp iyonize kalsiyum miktarında artışa yol açar⁹.

2.1.2. Fosfat;

Fosfat kemiğin önemli bir bileşenidir. Çok çeşitli metabolik ve enzimatik olayda rol alır. Vücutta organik ve inorganik fosfat şeklinde bulunur. Toplam fosfat miktarı yetişkinde yaklaşık olarak 700 g kadardır. Büyük kısmı (% 85) apatit kristalleri şeklinde kemiğin yapısında bulunur. % 14 ü yumuşak dokudadır. Yumuşak dokudaki fosfatın büyük kısmı hücre içindedir. % 1 i ise ekstraselüler sıvıda bulunur (Şekil-2)¹⁰.



Şekil-2: Normal fosfor metabolizması¹⁰.

Hücre içi fosforun büyük kısmı organikdir. Nükleik asit, fosfolipid, fosfoprotein ve hücre metabolizması için gerekli yüksek enerjili bileşiklerin yapısında bulunur.

Ekstraselüler fosfor başlıca fosfat şeklinde bulunur. Bu fosfatın % 70'i lipide bağı ve organikdir. % 30'u ise inorganik biçimdedir. Plazmada ise 200 mg kadar fosfat bulunur ve bu toplam vücut fosforunun % 0,03 kadarını oluşturur. Plazmada fosfor inorganik fosfor olarak bulunur. Plazmada rutin olarak ölçtüğümüz inorganik fosfattır. Plazmadaki fosforun % 10'u

proteine bağlı olarak bulunur. %90'nı ise serbest olarak bulunur ve metabolik olarak aktif olan bu kısımdır. Fosforun proteine bağlı kısmı az olduğu için plazma albümin konsantrasyonundaki değişmelerden kalsiyum kadar etkilenmez¹¹.

Plazma fosfor miktarı yetişkinlerde 2.5-4.5 mg/dl (0.81-1.45 mmol/L) arasındadır. Çocuklarda daha yüksektir. Kadınlarda ise menopozdan sonra artar. Serum fosfor düzeyi diurnal bir ritim gösterir. Akşam saatlerinde daha yüksektir. Bu yüzden ölçümler sabah aç karnına yapılırsa daha doğru olur. Alkaloz ve hiperventilasyon serum fosforunu azaltırken, asidoz artırır. Glikoz verilmesi serum fosforunu düşürür. Çünkü glikozun fosforilasyonu nedeni ile hücre içine fosfor girişı artar. İnsülin ve epinefrin verilmesi de serum fosfor seviyesini düşürmektedir. Sepsis ve akut koroner sendromlardaki hipofosfateminin nedeni de salgılanan epinefrin olabileceği öne sürülmektedir.

Her gün 120-150 mg fosfor kemikle ekstraselüler sıvı arasında değişime uğrar¹⁰⁻¹². Fosfat kemiğin önemli yapı elemanı olmasının yanında, birçok metabolik olayda da yer alır. Adenozin trifosfat (ATP) ve diğer yüksek enerjili moleküllerin yapısında yer alır. Bir çok enzim sistemi için gerekli olan, siklik adenin ve guanin nükleotidlerinin, nikotinamid, adenin dinükleotid fosfatın (ADP), yapısında yer alır. Fosfat ayrıca fosfolipid hücre zarlarının, nükleik asitlerin ve fosfoproteinlerin yapısı için gereklidir. Burada görüldüğu gibi fosfat, hücre içinde protein, yağ ve karbonhidrat ara metabolizmalarının düzenlenmesinde, gen transkripsiyonunda ve hücre büyümesinde rol alır¹³.

Hücre dışı fosfat, hücre içi fosfat konsantrasyonunu sürdürmeye ve kemik mineralizasyonunu sağlamaya hizmet eder. Serum fosfat seviyesinde ani azalma rabdomyoliz ve eritrosit işlev bozukluğu gibi durumlara yol açabilir¹⁴.

Diyetle alınan fosforun %60-70 'ı emilir. Emilim çoğunlukla jejunumda olur. Düşük fosfor içerikli diyetle ise alınan fosforun %80-90'ı barsaktan emilir. Günlük ortalama olarak 600-800 mg fosfor barsaktan ekstraselüler sıvıya geçer. Bu miktar günlük idrarla atılan fosfor kadardır. Böylece vücut fosfor dengesi korunur. Barsaktan fosfor emilimi esas olarak pasif veya difüzyonladır. Barsak mukozasının iki tarafı arasındaki konsantrasyon gradienti etkilidir. Bununla birlikte fosfor emiliminin bir kısmı da aktif olarak yürütülür. Aktif fosfor emilimi sodyum emilimi ile eşleşmiştir ve barsak lümeni ile hücre arasındaki sodyum gradienti ile uyarılır. Kalsitriol barsaktan fosfor emilimini artırmaktadır.

Flitrazyona uğrayan fosforun büyük kısmı geri emilirken, barsakta emilen kısım kadarı idrara atılmaktadır. Filtre olan fosforun % 10-15 idrarla atılır. Tübüler fosfor geri emilimi

büyük oranda proksimal ve distal tübüllerde olmaktadır. Henle kulpunda hemen hiç fosfor emilimi olmaz¹⁵. Esas olarak fosfor emilimi proksimal tübülde olurken (%75-80), distal tübülde de bir miktar fosfor geri emilimi olur (%4). Toplayıcı kanallardan fosfor geri emilimi ise çok çok azdır. Proksimal tübülde fosfor geri emilimi, sodyum geri emilimine bağlıdır. Bu yüzden volüm artması gibi proksimal tübülden sodyum geri emilimini azaltan durumlarda fosfor geri emilimi de azalmaktadır. Ekstraselüler volüm azalması da fosfor emilimini artırmaktadır. Asetozolamid gibi proksimal tübüle etkili diüretikler de fosfor geri emilimini azaltmaktadır¹⁶⁻¹⁷. Proksimal tübülde hem sodyum, hem de fosfor emilimini kolaylaştıran sodyum-fosfat ko-taşıyıcısı vardır. Bu ko-taşıyıcının miktar ve aktivitesi fosfat geri emilimini belirlemektedir. Tanımlanan üç tip ko-taşıyıcı vardır (Tip-I, II ve III)¹⁸. İdrarla atılan fosfor miktarı diyetle alınan fosfor miktarına bağlıdır. Hayvan deneylerinde, düşük fosforlu diyetin Tip-II ko-taşıyıcı sayısını artırdığı gösterilmiştir. Böylece düşük fosforlu beslenme sonucu böbrek tübüllerinden fosfor emilimi çok artmaktadır. Yalnız bu durum açlıkta ve asidozda tersine dönmektedir. Fosfor atılımı asidozda artmakta, alkolozda ise azalmaktadır. Büyüme hormonu, tiroid hormonu, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü fosfor geri emilimini artırmaktadır. Ağızdan fazla kalsiyum alımı da fosfor emilimini azaltmaktadır. Bunu, barsakta fosforla bileşerek yapar⁸. Fakat intravenöz kalsiyum verilmesinde ise ilk başlangıçta fosfat atılımında artma olmaktadır. Nedeni kalsiyumun intraselüler fosfatı hücre dışına çekmesine bağlıdır. Takibinde ise PTH baskılanmasına bağlı fosfat atılımı azalmaktadır. Vücut dokularında yıkımın arttığı katabolik durumlarda ve metabolik asidozda, hiperfosfatemi ve fosfatüri görülür. İntravenöz glikoz verilmesi de iki yolla fosfor serum seviyesini azaltmaktadır. Glikoz, fosforun hücre içine girişini artırmakta ve aynı zamanda da proksimal tübülde fosforla geri emilim konusunda yarışarak fosforun geri emilimini azaltmaktadır¹⁹.

3. KALSİYUM VE FOSFOR METABOLİZMASINDA ROL OYNAYAN HORMONLAR.

3.1. Parathormon (PTH);

PTH 84 aminoasitli ve 9500 molekül ağırlığında polipeptid yapısında bir hormondur. Paratiroid bezindeki esas hücrelerden salgılanır. Hormonun 1-34 amino asit kısmı, amino terminal, geri kalanı ise karboksi terminal kısmıdır. Karboksi terminal kısmı böbrekten filtrasyon yolu ile uzaklaştırılır. Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) karboksi terminal kısmı uzaklaştırılmadığı için kanda birikir. Biyolojik olarak aktif olan amino terminal kısmı ise kanda gösterilemeyeceği için KBY de intakt PTH (1-84 a.a.) düzeyine bakılmalıdır²⁰. intakt PTH düzeyi 10-60 pg/ml seviyesindedir.

PTH seviyesini belirleyen en önemli etken, plazma iyonize kalsiyum düzeyidir. Kalsiyum düzeyi düşünce PTH salgısında ani bir artış olur. Artan PTH etkisi ile böbrek, kemik ve dolaylı olarak da barsaklar üzerinde ki etkisi ile kalsiyumun dolaşımdaki seviyesini fizyolojik aralığa getirir ve sonrasında PTH seviyesi normale döner. Serum fosfor düzeyi kalsiyumdaki gibi geri bildirimle denetlenmez. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda serum fosfatındaki değişikliklerin PTH denetlenmesinde etkili olduğu yönündedir²¹⁻²². Yüksek fosfat düzeylerinde, PTH salgınım ve sentez artarken, düşük fosfat düzeylerinde ise azalmaktadır. PTH salgısının kontrolünde ayrıca serum magnezyum düzeyi ve kan pH'sı da önemlidir. Magnezyumun PTH salgısı üzerine etkisi kalsiyuma benzerdir. Yalnız çok düşük magnezyum seviyelerinde (< 1mg/dl) ters etki ile PTH salgısı baskılanmaktadır²³.

PTH kemik ve böbrekler üzerindeki etkisini doğrudan gösterirken, barsaklar üzerindeki etkisini dolaylı olarak gösterir. PTH etkisini hedef hücre membranı üzerinde bulunan reseptörlere bağlanarak gösterir.

PTH kemik yeniden şekillenmesinde önemli bir hormondur. PTH, hem osteoklast sayısını ve rezorpsiyonunu artırır, hem de osteoblastları aktive ederek kemik yapımını uyarır. Böylece kemik döngüsünü uyarır. PTH reseptörleri kemik yapıcı hücreler ve osteoblastlar üzerinde bulunurken, osteoklastlar üzerinde bulunmaz²⁴. PTH etkilerini bu reseptörler üzerinden doğrudan gösterir. Osteoklastlar üzerindeki etkisini ise, PTH'nin aktive ettiği osteoblastlar, osteoklast sayı ve aktivitesini artırarak dolaylı olarak gösterir. PTH'nin kemik üzerine etkisini gösterebilmesi için D vitamini gereklidir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar kemikte PTH 'nın iki ayrı hücre sistemi üzerine etkisi olduğu yönündedir. Bunlar kemik remodeling ve kalsemik homeostatik sistem. Kemik remodeling sistem; kemiği rezorbe eden osteoklastlar ile yeni kemik yapan osteoblastlardan oluşmaktadır. Kalsemik homeostatik sistem ise kemik sıvısı ile ekstraselüler sistem arasındaki kalsiyumun hareketini denetleyen osteositlerin etkilerine dayanır²⁵. Bu durum serum kalsiyum seviyesinin dengede kalması için gereklidir. PTH yanında aktif vitamin D gerektirir.

PTH 'un etkisi en hızlı böbreklerde görülür. Böbrekler üzerindeki etkisi proksimal tübüllerden fosfat geri Emilimini engelleyerek fosfatüriye neden olmaktadır. Bazı çalışma sonuçları PTH 'un nefronun daha distal kısımlarında da fosfor Emilimini engellediğini düşündürmektedir²⁶. PTH fosfor yanında bikarbonat geri Emilimini de engelleyerek bikarbonatüriye de neden olur. PTH 'un net etkisi ise kalsiyum Emilimini artırarak idrarda kalsiyum atılımını azaltmasıdır. Böylece serum kalsiyum düzeyini artırmaktadır. PTH hipofosfatemik etki ile, ya da doğrudan böbreklerden 1- α redüktaz enzimini uyararak aktif vitamin D₃ (1, 25 (OH)₂ D) yapımını artırır.

3.2. Kalsitonin;

Kalsitonin 32 amino asitden oluşmuş bir peptiddir. Tiroidin parafoliküller C hücrelerinden salgılanır. Başlıca etkisi kemikten ve böbrekten kana kalsiyum geçişini durdurmak şeklindedir. Osteoklastların ve böbrek tübüllerinin üzerinde reseptörleri bulunur. Kemikte ve böbrekte bu reseptörler üzerinden cAMP sentezini artırarak etkisini gösterir²⁷. Kemikte osteoklast fonksiyonlarını inhibe ederek kemik yıkımını önler. Böylece serum kalsiyum ve fosfor seviyesini azaltmaya çalışır. Kalsitonin idrarla fosfor, sodyum, potasyum ve kalsiyum atılımını artırır. Bu etkisi PTH dan bağımsızdır. Kalsitonin salgısı yüksek kan kalsiyum ve fosfor düzeylerinde artar. Düşük seviyelerinde ise azalır. Kemikte ve böbrekteki etkisi PTH ile zıt yöndedir. Kalsitoninin barsak sistemindeki etkisi yeterince araştırılmamıştır. Fakat yapılan çalışmalarda kalsitoninin barsaktan kalsiyum Emilimi üzerine etkisi olmadığı ama fosfor Emilimini aktif olarak azalttığı gösterilmiştir²⁸. Kalsitoninin klinikte başlıca iki kullanım alanı vardır. Bunlar; tirodin medüller kanserinin tanısı ve takibinde kullanılır. Kalsitonin seviyesi yüksek bulunur. İkincisi ise osteoporoz ve paget hastalığı gibi bazı hastalıkların tedavisinde ilaç olarak klinikte kullanılır.

3.3. D Vitamini;

D Vitamini, aslında yağda eriyen bir hormondur. Diyette bulunur, ancak esas önemlisi güneş ışığına yeterli ölçüde maruz kalınması gereklidir. Deride bulunan 7-dehidrokolesterol güneş ışığındaki ultraviyole ışımına maruz kalınca kolekalsiferole dönüşür. Kolekalsiferol karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole (25(OH)D) dönüşür. 25(OH)D de böbrekte başlıca distal tubuluslarda bulunan 1- α hidroksilaz enzimi ile 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25(OH)₂D)=kalsitriol=aktif vit-D3) dönüştürülür. 1- α hidroksilaz enziminin başlıca uyararı PTH dır. Hiperfosfatemi ise başlıca inhibitör uyarandır. Kalsitriol hedef dokulara kan ile taşınır. Hedef dokuları ise kemik, ince barsak ve böbrektir. Hedef organlardaki etkisi ile kalsiyum dengesini düzenler. Melanin, ultraviyole fotonları için 7-dehidrokolesterol ile yarışarak vitamin D₃ sentezini sınırlayabilir. Yaşlanma derinin D vitamini sentezini azaltır. 70 yaşından sonra derinin D vitamini sentezleme kapasitesi dört kat azalır²⁹. Deriye sürülen güneş kremleri de D vitamin sentezini azaltabilir. Güneşten yararlanım yetersiz ise ağızdan D vitamini almak gerekir. Güneş ışığı yokluğunda ise günlük 400-600 IU D vitamini alımı, günlük gereksinimi karşılayabilir. Karaciğerde sentezlenen (25(OH)D), D vitamininin dolaşımında bulunan metabolitlerindedir. Normal serum seviyesi 8-80 ng/ml arasında değişir. Çok fazla güneşe maruz kalanlarda kalsiyum metabolizması üzerine herhangi bir kötü etkisi olmadan bu seviye 100 ng/ml kadar çıkabilir. D vitamininin en önemli metaboliti ise 1,25(OH)₂ D dir. 1,25(OH)₂D nin yarılanma ömrü 3-6 saattir. D vitamini bağlayıcı proteinle bağlanarak hedef dokulara taşınır. Hücrelerde bulunan 1,25(OH)₂D reseptörüne, taşıyıcı proteinden ayrılan serbest 1,25(OH)₂D bağlanarak etkisini gösterir. Böylece barsaktan kalsiyum bağlayan protein sentezini uyarır, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretimini uyarır. 1,25(OH)₂D nin bu etkileri yanında kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınması, hücre içi kalsiyumun mobilizasyonunu artırarak fosfatidilinositol metabolizmasını artırmak gibi nonnükleer etkileri de vardır. 1,25(OH)₂D reseptörleri; Barsak, kemik, böbrek, deri, meme, hipofiz, paratiroid, gonad, beyin, iskelet kası, monosit, aktive T ve B lenfositleri ve pankreas β -hücrelerinde bulunur³⁰. Ayrıca bazı tümör hücrelerinde de 1,25(OH)₂D reseptörleri bulunur (meme kanseri, melanom gibi)³¹. 1,25(OH)₂D nin üretimini düzenleyen en önemli etken ekstraselüler kalsiyum düzeyidir. Ekstraselüler kalsiyum düzeyinde oluşan değişiklikler PTH salgısında resiprokal değişikliklere yol açar. PTH da

serum ve doku fosfor düzeylerini değiştirerek 1,25(OH)₂D üretim hızını düzenler. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu da 1,25(OH)₂D üretimini artıran diğer faktörlerdir.

1,25(OH)₂D nin esas görevi; İnce barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, kemikten PTH varlığında kalsiyum ve fosfor salınımını artırır. Böbrekte ise kalsiyum ve fosfor atılımını azaltır. Sonuç olarak plazma kalsiyum ve fosfor seviyelerinde artışa neden olur.

Kalsitriol böbrek dışında da sentezlenir. Aktive monosit ve makrofajlar tarafından da sentezlenir. Anefrik hastalarda, tüberküloz, sarkoidozis gibi durumlarda saptanan yüksek kalsitriol seviyesinin nedeni budur³².

4. GEREÇ VE YÖNTEM;

Çalışmaya sağlıklı olduğu bilinen gönüllüler alındı. Çalışmaya alınma kriterleri;

- Bilinen herhangi bir hastalığının olmaması,
- Hiçbir ilaç almıyor olması,
- 18 yaşın üzerinde olması,
- Fizik muayenelerinin normal olması,
- Hemaglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit, glikoz, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), fosfor (P), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), ve idrar tetkiklerinin normal olması,
- Çalışmaya katılmayı ve deney ilacını 7 gün süre ile içmeyi kabul etmesi olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan hastalardan 12 saatlik açlığı takiben kan örnekleri alındı. Kan örneklerinde, glikoz, BUN, Cr, Na, K, Cl, Mg, Ca, P, Total protein, Albümin, alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamin tranpeptidaz (GGT), parathormon (PTH), Vitamin D₂, trombosit agregasyon testleri (kollogen, ristosetin, trombin) bakıldı. Kan örnekleri ile birlikte eş zamanlı olarak 24 saatlik idrar örneklerinde; BUN, Cr, Na, K, Cl, Mg, Ca, P, Cr ve proteine bakıldı.

Biyokimyasal testlerde, Roche Modüler DPP Sistemi kullanıldı. AST, ALT, ALP, GGT ölçümleri Enzimatik Kolorimetri yöntemi ile diğer biyokimyasal testler (glikoz, BUN, Cr, Na, K, Cl, Mg, Ca, P, Total protein, Albümin, PTH, Vitamin D₂) Kolorimetri (fotometri) yöntemi ile ölçüldü. Tam kan sayımı ise Beckmanın LH-750 Coulter-Counter cihazı ile ölçüldü. Trombosit agregasyon testleri Chrono-log 500-vs marka cihaz ile Agro-link sistemi ile optik platelet ölçüm yöntemi kullanılarak yapıldı.

Kreatin klerensi (Cr Cl) Cockcroft-Gault Calculator formülü ile hesaplandı.

$$\text{Cr Cl} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı}}{72 \times \text{serum Cr}} \quad (\text{kadınlarda } \times 0.85)$$

Fraksiyone sodyum atılımı (F Ex Na) ve Tubüler fosfat geri emilimi (TPR) ve Fraksiyone Fosfat Atılımı (F Ex P)ise aşağıdaki formüllerle hesaplandı. Renal fosfat eşığının (TmP/GFR) saptanmasında kullanılan nomogram da şekil 3 de gösterilmiştir³³.

$$F \text{ Ex Na} = \frac{\text{İdrar Na} \times \text{Plazma Kreatinin}}{\text{İdrar Kreatinin} \times \text{Plazma Na}}$$

$$TPR = 1 - \frac{\text{İdrar P} \times \text{Serum Cr}}{\text{İdrar Cr} \times \text{Plazma P}}$$

$$F \text{ Ex P} = \frac{\text{İdrar P} \times \text{Plazma Cr}}{\text{Plazma P} \times \text{İdrar Cr}} \times 100$$

İlk değerlendirmeden sonra gönüllülere 7 gün süre ile 3x75 mg/gün dipiridamol (Drisentin 75 mg-Sanovel) ağızdan verildi. Yedinci günün sonunda başlangıçtaki kan ve idrar örnekleri yeniden toplanarak testler tekrarlandı. İlaça intoleransı olup çalışmayı tamamlayamayan 7 gönüllü değerlendirme dışı bırakıldı. İntolerans nedenleri; baş ağrısı, hipotansiyon ve bacak ağrısı idi.

4.1. Örnek toplama;

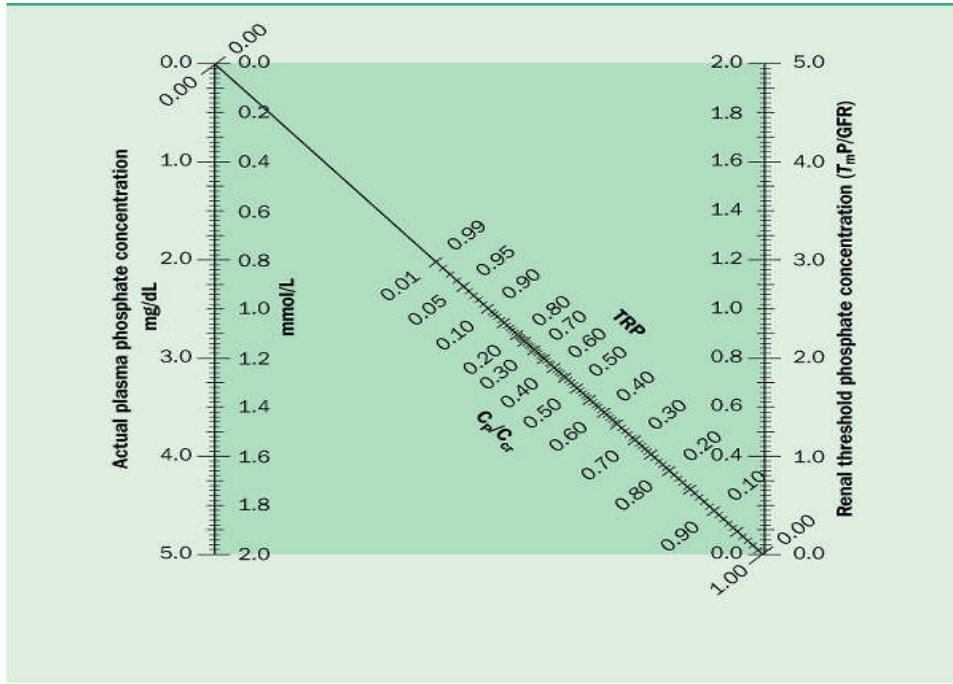
İlaç öncesi ve sonrasında, çalışmaya katılanlardan; 6cc düz tüpe, 2cc EDTA içeren tüpe, % 3,8 lik sodyum sitrat içeren iki polietilen kapaklı tüpe (her birine 5 cc) kan örnekleri alındı. Aynı zamanda 24 saatlik idrarları toplandı.

4.2. İstatistik Analizler;

Sonuçlar en küçük ve en büyük değerler ve ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS v.14 kullanılmıştır. İlaç öncesi ve sonrası laboratuvar

sonuçları (Ca, P, Cr, Na) bağımlı t-testi ve gerekli görüldüğünde parametrik olmayan Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimince desteklenmiştir (proje no:TF2006BAP28). Ç.Ü.T.F. Etik Kurulunun 07/06/2006 tarihli ve 73 no lu kararı ile çalışma için onay alınmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülere, çalışmaya katılım onama belgesi okutulmuş ve ilaçla ilgili yan etkiler hakkında bilgi verilmiştir.



© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

Şekil-3: Renal fosfat eşığının saptanmasında kullanılan nomogram. Walton RJ, Bijvoet OLM Lancet1975³³.

5. BULGULAR;

Çalışmayı tamamlayan 26 sağlıklı gönüllünün 15'i erkek olup yaşları 26–55 arasında idi. Yaş ortalaması $36,67\pm 8,51$ idi. Kadınların yaşları 21–55 arasında olup, ortalaması $35,55\pm 9,76$ idi. Tüm katılımcıların yaş ortalaması $35,19\pm 8,89$ idi (21-55). Demografik veriler tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo-1: Çalışmaya alınan sağlıklı gönüllülerin yaş ortalamaları.

	Kadm (n=11)	Erkek(n=15)	Toplam (n=26)
Yaş ortalaması \pm SS (En az-en çok)	$35,55\pm 9,76$ (21-55)	$36,67\pm 8,51$ (26-55)	$35,19\pm 8,89$ (21-55)
Cinsiyet (n, %)	(11) %42,3	(15) % 57,7	% 100

Çalışmayı tamamlayan sağlıklı gönüllülerin başlangıç ve 7 günlük dipiridamol sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösteren test sonuçları **tablo-2** de gösterilmiştir. Serum Na değerinde normal sınırlarda olmakla birlikte $142,42\pm 3,31$ mmol/lit den $138,96\pm 4,69$ mmol/lit düşüş gözlemlendi ($p=0,003$). Serum kalsiyum değeri ise $9,84\pm 0,35$ mg/dl den $10,15\pm 0,64$ mg/dl ye artış saptandı ($p=0,008$). Serum Mg değerinde de artış oldu. $2,05\pm 0,13$ mg/dl den $2,39\pm 0,5$ mg/dl ye çıktı ($p=0,042$). Serum kalsiyum değerinde artış saptandığı gibi idrar Ca unda da artış bulundu. $100,31\pm 49,09$ mg/gün den $134,73\pm 68,98$ mg/gün e çıktı ($p=0,015$). TPR önemli ölçüde azaldı ve $0,88\pm 0,35$ den $0,84\pm 0,56$ oldu ($p<0,001$). Fraksiyone Fosfat Atılımı (F Ex P) da $11,42\pm 3,87$ den $16,30\pm 6,07$ e yükseldi ($p<0,001$).

İstatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermeyen sonuçlar ise tablo-3 de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi Hb, Hct, Bk, trombosit sayıları ve trombosit agregasyon testlerinde hiçbir değişiklik gözlenmedi. Yine biyokimyasal testlerden glikoz, BUN, K, P, Ca X P, PTH, Vit D₂, 24 saatlik idrar da P, K, Na, kreatin klerensi (CrCl), F Ex Na., günlük proteinüri değerleri değişmedi.

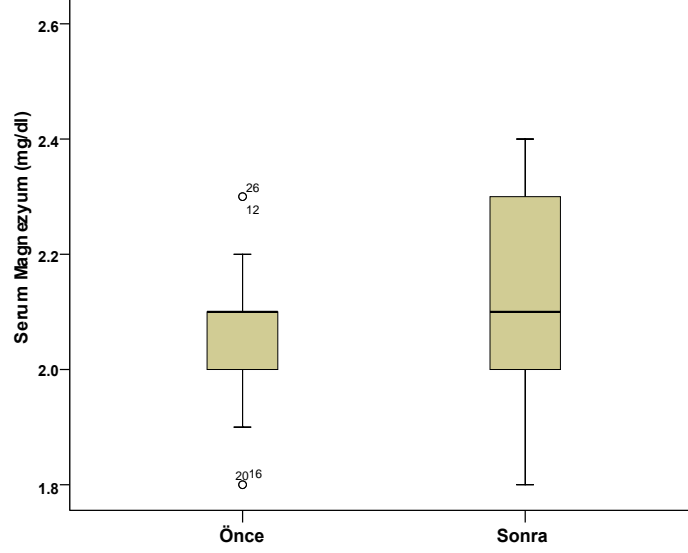
Tablo-2: Sağlıklı gönüllülerde 7 günlük dipiridamol tedavisi sonrası önemli değişiklik gösteren serum Ca, Na, Mg ve idrar Ca, K, TPR ve F ExP değerleri.

	İlaç öncesi ortalama±sd (en az-en çok)	İlaç sonrası Ortalama±sd (en az-en çok)	P
Na (mmol/l)	142.42±3.31 (137-148)	138.96±4.69 (126-146)	0.003
Ca (mg/dl)	9.84±0.35 (9.1-10.5)	10.15±0.64 (9.1-11.6)	0.008
Mg (mg/dl)	2.05±0.13 (1.8-2.3)	2.32±0.52 (1.8-3.5)	0.042
İdrar Ca (mg/gün)	100.31±49.09 (35-257)	134.73±68.98 (29-280)	0.015
İdrar K (mmol/gün)	46.24±20.35 (14.6-112.2)	38.98±12.87 (7-65)	0.069
TPR	0,88±0,35	0,84±0.56	0.001
F ExP	11,42±3,87	16,30±6,07	0,001
TmP/GFR (mg/dl)	3,6±0,60 (2,6-5)	3,3±0,57 (3,2-4,4)	0,039

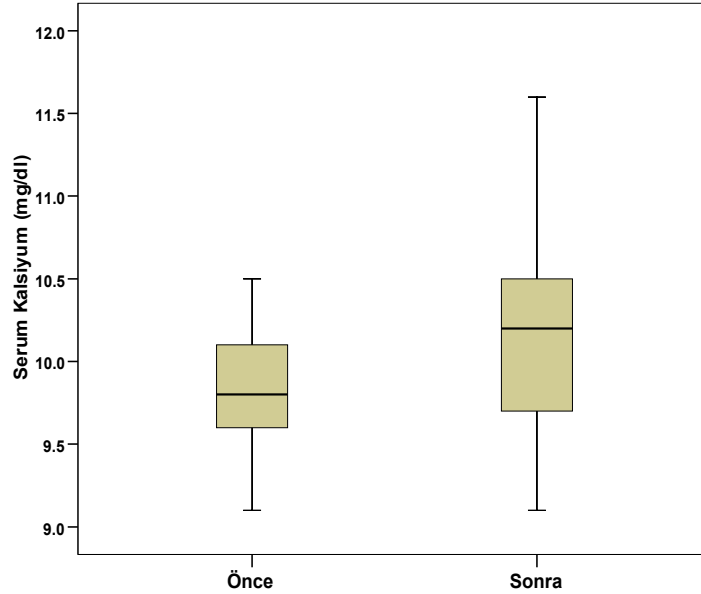
Tablo-3: Sağlıklı gönüllülerde 7 günlük dipiridamol tedavisi sonrası önemli değişiklik göstermeyen serum K, P, CaxP, PTH, Vit. D₂ ve idrar Na, CrCl, F Ex Na değerleri.

	İlaç öncesi ortalama±sd (en az-en çok)	İlaç sonrası Ortalama±sd (en az-en çok)	P
K (mmol/l)	4.53±0.41 (3.76-5.34)	4.40±0.29 (3.94-4.96)	0.106
P (mg/dl)	3.58±0.51 (2.6-4.7)	3.64±0.43 (3-4.8)	0.509
CaXP	35.15±4.95 (26.5-46)	36.86±4.27 (31-49)	0,218
PTH (pg/ml)	42.26±20.06 (22.47-91.72)	42.78±21.10 (13.17-88.85)	0.909
VTt.D₂ (ng/ml)	41.00±26.42 (10-118)	36.79±22.89 (6-101)	0.137
İdrar P (g/gün)	0.61±0.32 (0.2-1.45)	0.65±0.31 (0.05-1.27)	0.485
İdrar Na (mmol/gün)	162.38±64.58 (68-315)	165.88±60.71 (44-327)	0.751
CrCl (ml/dk)	124.31±25.30	124.92±26.82	0.826
F Ex Na	1.05±0.55	1.02±0.45	0.909

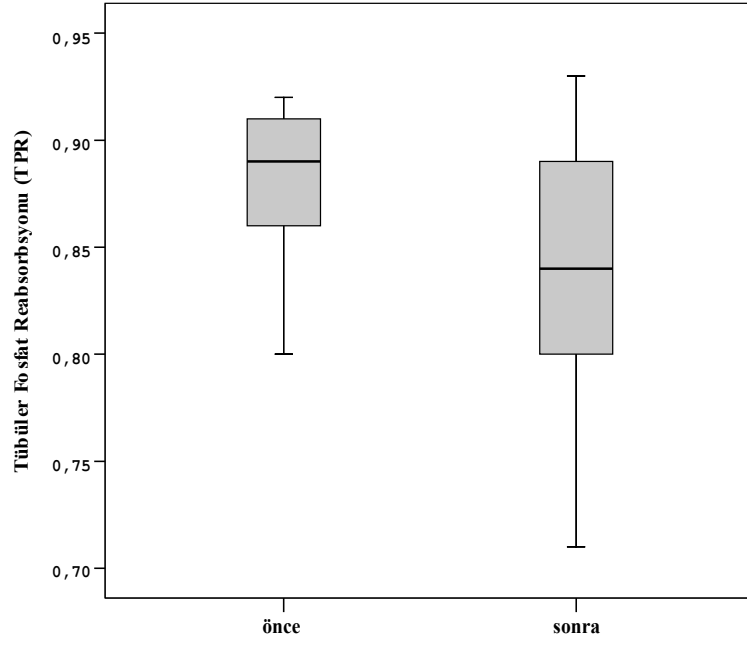
Serum Mg ve Ca değerlerindeki artışlar şekil-4 ve şekil-5 de görülmektedir. Şekil-6 de ise TPR deki $0,88\pm 0,35$ den $0,84\pm 0,56$ ye olan önemli azalma görülmektedir. Şekil-7 da ise günlük idrar kalsiyumundaki artış görülmektedir.



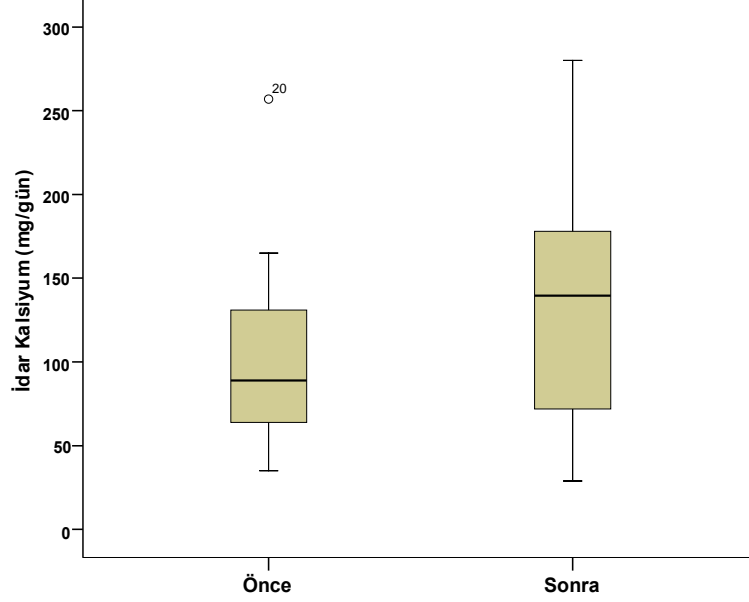
Şekil-4: Dipiridamol öncesi ve 7. günün sonundaki serum Mg değerleri [$2,05\pm 0,13$ mg/dl den $2,32\pm 0,52$ mg/dl ye çıktı ($p=0,042$)].



Şekil-5: Dipiridamol öncesi ve 7. günün sonundaki serum Ca değerleri [$9,84\pm 0,35$ mg/dl den $10,15\pm 0,64$ mg/dl çıktı ($p=0,008$)].

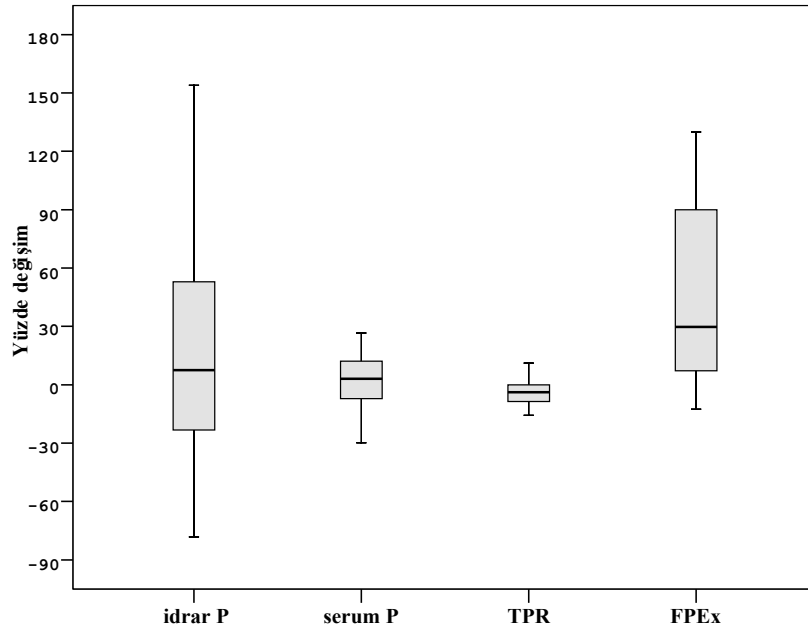


Şekil-6: Dipiridamol öncesi ve 7. günün sonundaki TPR değerleri [$0,88\pm 0,35$ den $0,84\pm 0,56$ düştü ($p=0.001$)].

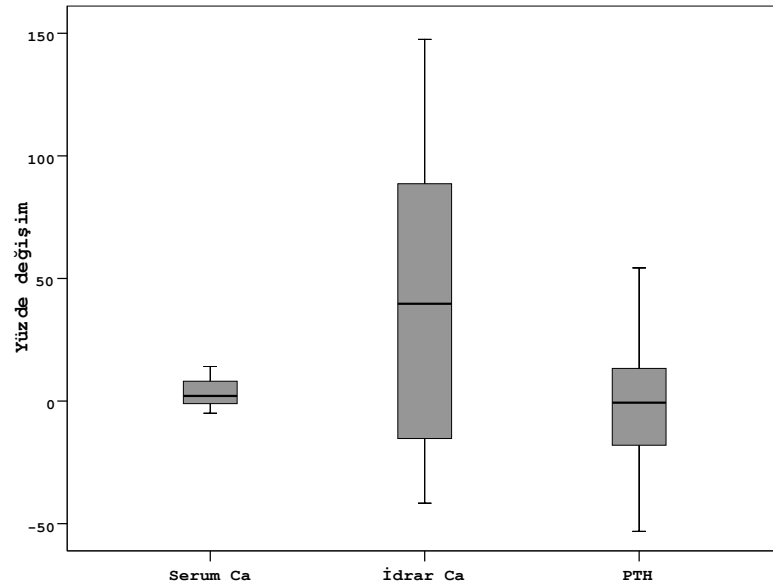


Şekil-7: Dipiridamol öncesi ve 7. günün sonundaki İdrar Ca değerleri [100.31 ± 49.09 mg/gün den $134S.73\pm 68.98$ mg/gün çıktı ($p=0.015$)].

Şekil-8 de idrar P, serum P, TPR ve F Ex P değerlerinde ki yüzde değişim oranları görölmektedir. Şekil-9 de serum Ca, idrar Ca ve PTH değerleri arasındaki yüzde değişim oranları gösterilmektedir.

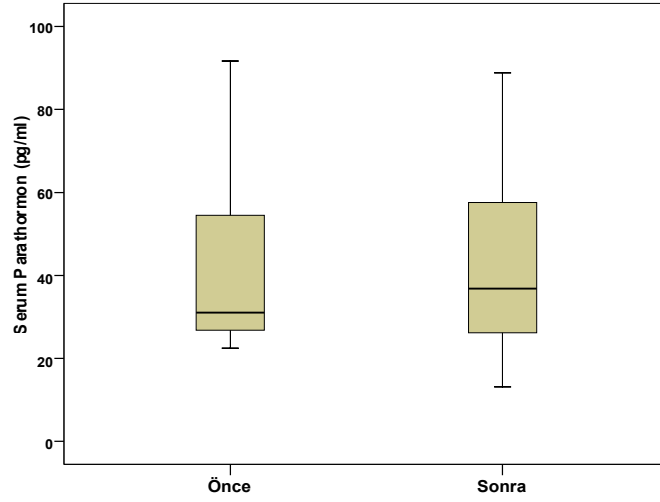


Şekil-8: İdrar P, serum P, TPR ve F Ex P değerleri arasındaki yüzde değişim oranları.

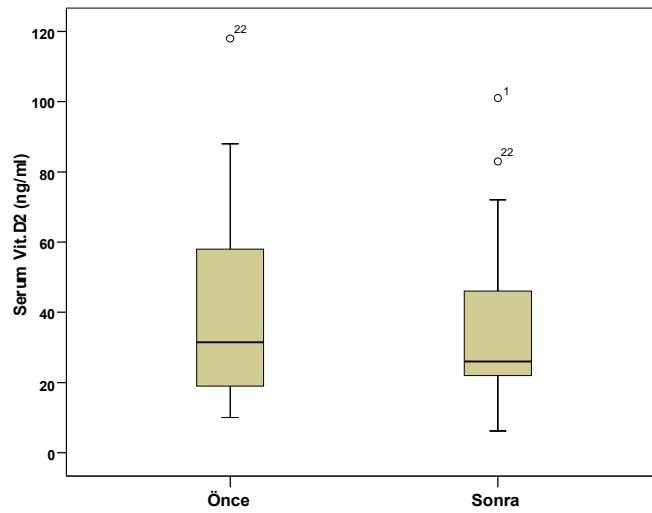


Şekil-9: Serum Ca, idrar Ca ve PTH arasında ki yüzde değişim oranları.

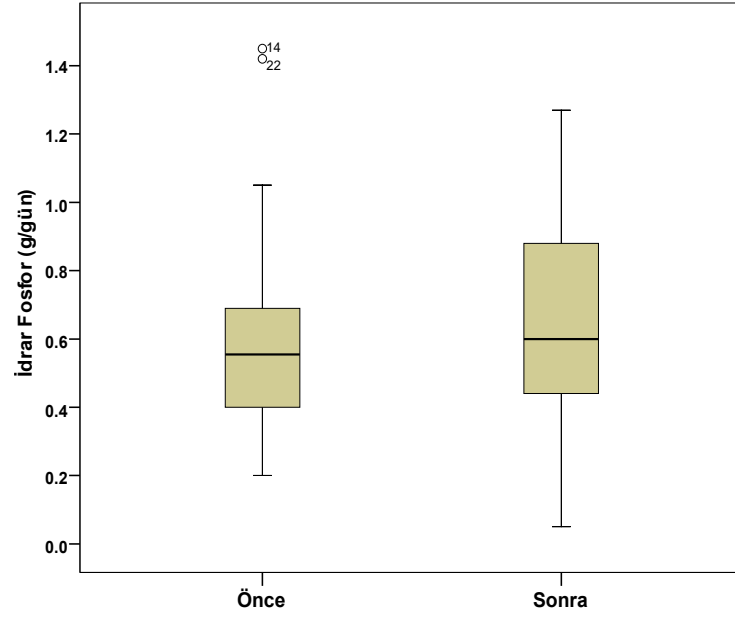
Şekil-10, şekil-11 ve şekil-12 de ise sırası ile PTH, Vit D₂, idrar P değerlerindeki dipiridamol öncesi ve sonrası değişiklikler verilmiştir. Şekil-13 de ise renal fosfat eşliğinde (TmP/GFR) görülen değişiklikler gösterilmiştir. TmP/GFR değeri T testine göre istatistiksel olarak anlamlı çıktı. Fakat Wilcoxon Signed Rank Testinde p değeri 0,051 çıktı.



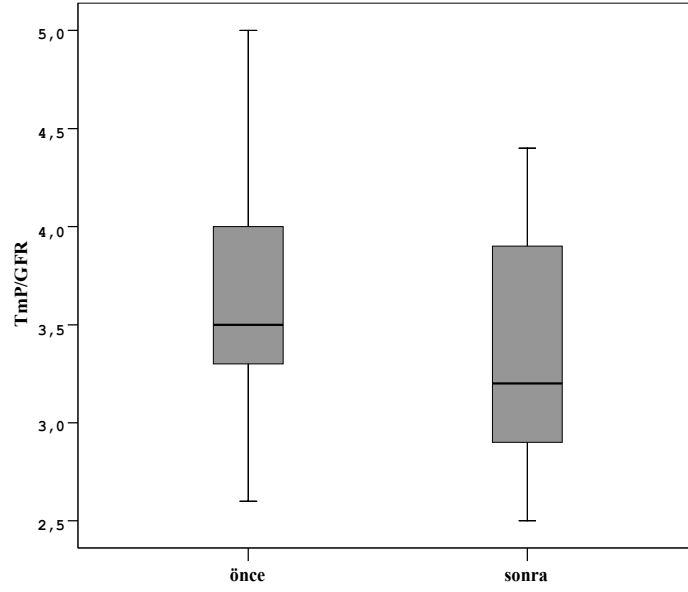
Şekil-10: : Dipiridamol öncesi ve 7. günün sonundaki serum PTH değerleri [$42,26 \pm 20,06$ pg/ml den $42,78 \pm 21,10$ pg/ml çıktı ($p=0,909$)].



Şekil-11: : Dipiridamol öncesi ve 7. günün sonundaki serum Vit D₂ değerleri [$41,00 \pm 26,42$ ng/ml den $36,79 \pm 22,89$ ng/ml düştü ($p=0,137$)].



Şekil-12: : Dipiridamol öncesi ve 7. günün sonundaki idrar P değerleri [$0,61 \pm 0,32$ g/gün den $0,65 \pm 0,31$ g/gün çıktı ($p=0.485$)].



şekil-13: : Dipiridamol öncesi ve 7. günün sonundaki idrar TmP/GFR değerleri [$3,60 \pm 0,60$ mg/dl den $3,30 \pm 0,57$ mg/dl ye düştü ($p=0.039$)].

Tablo 4 de tüm sağlıklı gönüllülerin dipiridamol öncesi ve sonrası değerleri, ortalama değerleri ve p değerleri toplu halde gösterilmiştir.

Tablo-4: Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin dipiridamol öncesi ve sonrası değerleri ve ortalama değerleri ile p değerleri gösterilmiştir.

AD SOY	ÖNa SNa mmol/l	ök sK mmol/l	öMg sMg mg/dl	öCa sCa mg/dl	öp sP mg/dl	öPTH sPTH pg/ml	öVitD2 sVitD2 ng/ml	ötPR sTPR	öFExNa sFExNa	TmP/GFR mg/dl	ö i Na s i Na mmol/gün	ö i K s i K mmol/gün	ö i Ca s i Ca mg/gün	ö i P s i P g/gün
A.E	145	4,17	2,1	10,1	3,5	25,49	21	0,87	1,214	3,7	182	52,3	165	0,48
.	142	4,17	2,3	10,3	3,2	25,33	101	0,87	1,734	3,2	197	38,0	149	0,32
A.K	147	4,46	2,0	10,1	3,4	28,48	51	0,89	0,616	3,8	136	32,9	165	0,58
.	145	4,07	2,2	10,1	3,5	23,34	48	0,84	0,705	3,3	156	37,0	226	0,68
A.B	146	4,19	2,1	10,0	3,0	22,94	42	0,83	1,206	2,6	315	61,8	85	0,91
.	142	3,94	3,5	10,8	3,7	40,96	25	0,73	1,712	2,8	327	35,0	191	1,21
M.S	144	5,18	1,9	10,2	2,9	49,65	18	0,92	0,465	3,3	115	44,8	106	0,39
.	138	4,67	2,0	10,2	3,1	76,62	24	0,84	0,871	2,6	151	39,0	178	0,51
A.S	145	4,91	2,0	9,8	3,8	33,08	19	0,92	1,853	4,3	168	44,6	93	0,20
.	138	4,02	2,2	10,0	3,8	23,93	15	0,91	0,524	4,1	198	53,0	166	0,40
G.T	147	5,34	2,0	10,5	3,7	23,48	58	0,85	2,448	3,5	160	29,1	131	0,40
.	138	4,48	1,9	10,2	3,6	27,92	62	0,80	1,426	3,0	234	39,0	280	1,07
H.M	146	4,59	2,1	10,3	4,1	28,12	11	0,92	0,508	4,5	136	43,5	137	0,62
.	140	4,64	2,0	10,6	3,5	13,17	41	0,84	0,674	3,2	169	42,0	195	0,88
B.İ	137	4,59	2,1	10,3	3,7	26,39	59	0,86	2,148	3,5	156	52,8	89	0,53
.	141	4,29	3,4	11,6	3,1	26,19	43	0,76	1,812	2,5	207	48,0	211	0,81
N.O	139	4,61	2,2	10,1	4,0	35,85	19	0,89	0,628	4,0	139	46,0	114	0,69
.	141	4,34	2,3	9,9	4,4	30,48	19	0,89	0,596	4,2	90	19,0	81	0,53
R.M	140	3,76	2,2	10,0	3,0	28,71	10	0,86	0,770	2,8	68	16,9	77	0,27
.	142	3,95	2,0	10,5	3,8	18,13	24	0,85	1,247	3,4	161	28,0	130	0,57
N.E	144	4,77	1,8	9,8	3,3	70,43	42	0,89	0,678	4,0	114	42,0	44	0,58
.	138	4,16	1,8	10,2	3,7	57,55	44	0,75	1,156	3,0	141	25,0	37	0,46
M.İ	144	4,47	1,9	9,7	3,3	26,77	88	0,90	1,058	3,4	200	51,6	85	0,45
.	126	4,01	2,0	10,5	3,4	28,14	72	0,81	1,500	3,0	165	29,0	72	0,44
E.B	138	4,58	2,1	9,6	4,0	91,72	53	0,80	1,826	3,3	220	37,8	35	0,68
.	138	4,40	2,1	9,7	3,4	68,30	6	0,81	0,942	2,9	161	48,0	50	0,64
F.İ	138	4,91	2,0	10,0	4,0	26,00	32	0,89	1,069	4,0	78	20,9	43	0,23
.	139	4,66	3,3	11,4	4,3	24,26	22	0,88	2,014	4,2	44	7,0	29	0,05
Ş.S	137	4,11	1,8	9,7	2,9	46,28	30	0,87	0,884	2,8	212	43,0	257	0,68
.	141	4,32	3,2	10,9	3,3	45,32	43	0,81	1,059	2,8	128	28,0	150	0,37
S.B	138	4,52	1,9	9,7	4,2	49,44	27	0,90	1,245	4,3	297	75,0	61	0,76
.	138	4,41	3,2	10,5	3,4	43,98	23	0,77	0,816	2,8	216	42,0	151	0,95
E.B	140	3,78	2,0	9,8	4,7	28,95	21	0,91	1,09	5,0	279	72,5	113	0,78
.	137	4,42	2,0	10,6	3,3	30,39	18	0,92	1,42	3,7	292	44,1	130	0,39
İ.T	142	4,2	2,3	10,2	2,6	27,84	17	0,92	0,44	2,8	71	14,6	89	0,22
.	137	4,75	2,2	10,4	3,0	28,49	27	0,93	0,97	3,4	123	20,5	151	0,19
M.K	145	5,06	2,2	9,6	4,2	28,81	118	0,81	0,5	3,6	136	112,2	133	1,45
.	146	4,96	2,1	9,4	3,9	32,63	83	0,90	0,65	3,9	154	59,9	122	0,61
A.G	142	4,34	1,9	9,4	4,1	48,78	67	0,88	0,82	3,9	164	55,8	73	0,69
.	141	4,18	1,9	9,3	4,0	63,10	50	0,89	0,78	4,0	146	42,6	58	0,59
Z.T	143	4,69	2,0	9,2	3,6	54,53	55	0,82	0,36	3,3	84	61,4	43	1,05
.	142	4,65	2,0	9,1	3,4	58,79	45	0,81	0,3	3,0	68	37,3	85	0,97
M.G	143	4,81	2,1	9,4	3,4	60,43	60	0,89	1,17	3,5	141	43,0	64	0,5
.	140	4,53	2,0	9,2	3,8	57,31	16	0,78	0,67	3,3	144	46,8	71	1,27
S.A	143	4,00	2,1	9,6	3,1	22,47	31	0,91	0,43	3,5	128	27,4	140	0,52
.	127	4,30	2,1	9,6	4,8	46,15	22	0,86	0,84	4,4	201	47,7	264	1,12
F.Ö	142	4,21	2,3	9,1	3,9	60,04	17	0,92	0,97	4,3	207	29,0	128	0,45
.	134	4,53	2,4	9,7	4,0	86,22	22	0,91	0,76	4,2	161	48,7	96	0,56
Ş.K	148	5,10	2,1	9,9	3,4	80,00	75	0,77	1,33	2,8	149	40,3	56	1,42
.	143	4,89	2,1	9,4	3,9	88,85	46	0,71	0,79	2,8	165	45,5	57	0,63
M.T	140	4,43	2,1	9,7	3,2	74,07	25	0,88	1,48	3,0	167	51,1	82	0,3
.	136	4,61	2,0	9,9	3,3	46,73	16	0,86	0,6	3,0	114	64,8	173	0,65
ö(or)	142.4	4.53	2.05	9.84	3.58	42.26	41.00	0.88	1.05	3.6	162.38	46.24	100.3	0.61
s(or)	138.9	4.40	2.32	10.15	3.64	42.78	36.79	0.84	1.02	3.3	165.88	38.98	134.7	0.65
p	0.003	0.088	0.04	0.008	0.60	0.909	0.137	0.001	0.909	0.039	0.751	0.069	0.015	0.485

Ö : Dipiridamolden önce
S : Dipiridamolden sonra
Or : Ortalama değerleri
p : Dipiridamol öncesi ve sonrası değerler arasındaki fark

6-TARTIŞMA

Fosfat; hücre metabolizmasında ve kemik mineralizasyonunda önemli rol oynar. Fizyolojik koşullarda serum fosfatı 0.8 mmol'un üzerinde tutulur. Fosfor dengesinin sağlanmasında böbrek esas organdır. Yetişkinlerde glomerüle filtre edilen fosfatın yaklaşık %80'i proksimal tübülden geri emilir ve bu geri emilim PTH kontrolü altındadır³⁴⁻³⁵. İdrarla fosfor kaybı PTH'nın fazla salgılanmasına bağlı olabilir, primer hiperparatiroidi ve PTH ilişkili peptit salgınımında olduğu gibi. Ayrıca fanconi sendromu ve tübüler asidoz (kalıtsal veya edinsel) veya onkojenik osteomalazide idrarla fosfor kaybı artar. Bunların dışında idrarla fosfor kaybı idiyopatik olabilir³⁶⁻³⁷. İdrarla fosfor kaybı; hipofosfatemi, ürolitiazis veya kemik demineralizasyonuna neden olur³⁸⁻³⁹. Böbrek fosfat kaybının tedavisi, genellikle ağızdan fosfat alınımının artırılması ve/veya Vit D tedavisidir. Ancak bu tedavi böbrek taşı oluşumunu uyarabilir. Sıçanlarda ve insanlarda dipiridamolün idrar fosfat kaybını azalttığı gösterilmiştir³⁸. Bugüne kadar hipofosfatemik birçok hasta grubunda idrarla fosfat atılımına dipiridamolün etkisi araştırılmıştır. Otuz dakikalık Dipiridamol infüzyonu yapılmış 48 kişide yapılan çalışmada; normal kişilerde (12), primer hiperparatiroidi olanlarda (9) ve PTH dışı hipofosfatemisi olan hastalarda (27) serum fosforunda artma, fraksiyonel fosfor atılımında azalma ve fosfor atılımı için böbrek eşiğini gösteren TmP/GFR'de artış saptanmıştır³⁹. Yine X'e bağlı geçiş gösteren, hipofosfatemide serum ve idrar fosfatına dipiridamolün etkileri 6 çocukta değerlendirildiğinde ise, 14 haftalık dipiridamol tedavisi sonucunda serum fosfat, TmP/GFR, PTH, 1.25 dihidroksi Vit D, ALP, osteokalsin ve idrar kalsiyum ve cAMP atılımını değiştirmede⁴⁰. Buna karşılık renal transplant sonrası hipofosfatemisi olan 11 renal transplant alıcısında 3 haftalık dipiridamol tedavisiyle serum fosfat ve TPR de önemli artma, idrarla fosfor atılımında azalma saptadık⁴¹. TPR ile serum fosforunda artış yüzdeleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Renal transplant alıcılarında devam eden hiperparatiroidi hipofosfatemiye neden olmakla birlikte fosfatoninlerin de katkıda bulunacağı iddia edilmiştir⁴². Oral fosfor desteğinin Vit D'yi azaltıp PTH uyaracağı için negatif etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır⁴³. Kliniğimizde izlediğimiz KBY'li (Stage III-V) 30 hastadaki 4 haftalık Dipiridamol tedavisi ile serum P, Ca, Na, İdrar P, Ca, TPR'de değişme saptamadık. Ancak PTH'da başlangıca göre artış saptadık. KBY'li hastalardaki bu PTH artışını ve ilaç kesildikten sonra 3 hafta devam eden artışı açıklayamadık. Dipiridamolün PTH salgınımını VDR lerinde veya CaSR değişiklikle artırabileceği söylenebilir. Ya da serum P, Ca,

Mg değerleri değişmediğine göre PTH'ya periferik direncin dipiridamolle arttığı düşünülebilir. Bilindiği gibi PTH adenilat siklazı aktive eder ve periferik etkileri siklik adenosin monofosfat (cAMP) aracılığı ile olur³⁸. Trombositlerle yapılan bir çalışmada Gs protein aracılığı ile adenilat siklaz ile bağlanan trombosit A2A reseptörüyle etkileşerek adenosin hücre içi cAMP birikimine neden oldu⁴⁴. Adenosinin geri alımının dipridamolle engellenmesi hücre içi cAMP'yi azaltarak PTH'nın periferik etkilerine direnç oluşturabilir. Bu çalışmada da patolojik durumlarda idrarla P atılımını etkileyen dipridamolün sağlıklılarda da TPR atılımını etkilediğini saptadık. Trombosit fonksiyonlarında PTH'da böbrek fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik saptamadığımız halde serum Na, Ca, Mg ve idrar Ca,K ve TPR'de önemli değişiklik saptadık. Vit D₂ veya PTH'da değişiklik olmadan idrar kalsiyumunda artış önemli idi. KBY'li hastalardaki gibi sağlıklılarda da PTH'ya dipiridamolle direnç gelişmiş olabilir mi? Çalışmamızda idrarda cAMP bakmadığımız için bu görüşümüzü destekleyecek herhangi bir verimiz yok. Ancak böbrek fosfat eşiği düşük hastalarda dipiridamol tedavisiyle idrarda cAMP/kreatinin oranı değişmemiş bulunmuştu⁴⁵. Bir başka çalışmada ise hipofosfatemili hastalarda idrarla cAMP atılımı dipiridamolle azalmış bulunmuştu³⁹. Sağlıklılarda ve primer hiperfosfatemili hastalarda idrarla P atılımında azalma ve TPR'de artıştan sorumlu mekanizmalar:

- Dipridamol adenosine uptake'ini inhibe eder⁴⁶⁻⁴⁷. Proksimal tübulde adenosin cAMP'den oluşur. cAMP fosfodiesterazlarda AMP'ye ekto 5'nükleotidaz'la adenosine dönüşür. cAMP ve AMP adenosine benzemeyerek hücre içine girmez⁴⁸⁻⁴⁹. Hücre içinde adenosin; AMP, ADP ve ATP ye metabolize edilir, cAMP oluşturabilir³⁹. Adenosin alımının bloke edilmesi tübül lümeninde adenosin konsantrasyonunu artırır. Adenosin proksimal tübüler hücrelerdeki tip 1 adenosin reseptörleri uyarabilir ve cAMP sentezini engelleyerek fosfat transportunu uyarabilir⁵⁰⁻⁵¹. Ayrıca dipridamol hücre içindeki adenosin seviyesini düşürerek cAMP oluşumunu engelleyebilir.
- Dipridamol çoklu ilaç direnci P glikoprotein aktivitesinin güçlü bir inhibitörüdür⁵². Böbrek proksimal tübül hücrelerinde ekspresse olan ve ATP bağlayan cassette ailesinin bir üyesidir ve hücre hacmi ile aktive olan klorür kanallarını düzenler⁵³⁻⁵⁴. P glikoprotein proksimal tübülde NaPi kotransport aktivitesini azaltacak şekilde düzenler.

İdrar sodyumu değişmeden serum sodyumundaki azalmayı açıklayacak bir veri elimizde yok. Ancak hücre düzeyinde Dipridamole bağlı adenosin alımındaki azalma ve cAMP deki azalma ile ilgili olabilir. Literatürde böyle bir bulguya rastlamadık. Serum Na

undaki azalmada Dipiridamolün renini inhibe etmesine bağlı aldesteron azalması olabilir. Ancak çalışmamızda herhangi bir test sonucumuz yok. Hipertansif hastalarda Dipiridamolün renini inhibe ettiği bildirilmiştir⁵⁵. Çalışmamızda idrar K azalması ve serum Na azalması aldesteronla bağlı olabilir.

Serum Mg'undaki artışı serum Ca artışı ile paralellik gösterebilir. PTH direnci veya adenosin alımının engellenmesi ile ilişkili olabilir. Benzer bulguya literatürde rastlamadık.

İdrar K azalması ile ilgili açıklama yapılabilecek herhangi bir verimiz yok. Bu kişilerde hücre içi K, aldesteron düzeyi veya kan pH'sı bakılmadı. Ancak PTH'nın bir miktar distal tübülde de etkili olması ve PTH etkisine direnç oluşması veya cAMP'de azalma, tübüler pH değişikliği gibi olasılıklar düşünülebilir. Hedefimiz idrarla P atılımının patolojik olmayan durumda da dipridamolle etkilenip etkilenmediğini araştırmak idi. Diğer elektrolitlerdeki gelişen değişikliklerin nedenlerini araştırmayı planlamamıştık. Ancak Ca, Mg, K, Na gibi elektrolitlerin serum veya idrar konsantrasyonlarındaki değişikliklerin olması dipridamolün renal tübüler ve diğer hücrelerde Na, K, Mg yönünden de etkilerinin önemli olduğunu göstermektedir. Bu farklı sonuç Dipiridamolün uygulanması ile ilgili olabilir. Çünkü bir çalışmada 30 dakikalık Dipiridamol infüzyonu yapılmıştı. Diğer çalışmada ise düşük TPR li hastalarda ki 12 aylık verilerdi. Bu çalışmada TPR de ilk andan itibaren artış gözlenmiş, 9. aydan sonra daha fazla artış gözlenmemişti. Bu çalışmadaki denekler bizim çalışmamızdaki sağlıklılardan farklı olarak hipofasfatemisi olan düşük TPR li hastalardı. X' e bağlı geçiş gösteren hipofasfatemili 6 çocukta ise 12 haftalık Dipiridamol tedavisi ile serum P, PTH, 25 (OH)₂ Vit D, osteocalcin, TmP/GFR, idara Ca atılımı ve 3,5 cAMP atılımında herhangi bir değişiklik saptanmadı⁴⁰. Farklı çalışmalarda Dipiridamolün TPR ve TmP/GFR yi etkilediği veya etkisiz olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda literatürden farklı olarak 1 haftalık 3x75 mg Dipiridamolle sağlıklı gönüllülerde TPR ve TmP/GFR de azalma bulduk. Ancak kendi kliniğimizde Dipiridamolle yaptığımız iki çalışmada da sağlıklı gönüllülerden farklı sonuçlar elde etmiştik. Birinci çalışmada hipofosfatemik renal transplant alıcılarında Dipiridamolle TPR arttı. Diğerinde ise KBY li hastalarda TPR değişmemişti. Sağlıklı gönüllülerde de KBY li hastalarımızda gözlediğimiz gibi serum ve idrar Ca artmış, Vit D₂ ve PTH değişmemiş olması nedeniyle PTH ya direnç gelişmiş olabilir mi? Ya da Dipiridamol ayrıca barsak epitelindeki, tip-II Na- P kotransporter reseptörünü etkileyerek Ca, P absorpsiyonunu etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak sağlıklı gönüllülerde 7 günlük 3 x75 mg Dipiridamol verilmesi ile serum fosforunda değişiklik olmamakla birlikte diğer çalışmalardan farklı olarak TPR da ve Tm/GFR de azalma, FEx P da artma olduğunu saptadık. Ayrıca serum Na, Ca, Mg düzeylerinde artış, idrar Ca’unda artış K’unda azalma olduğu bulundu.

SONUÇLAR

- 1-Daha önce bilinen hiçbir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan yapılan biyokimya ve idrar tetkikleri normal olan 26 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.
- 2-Çalışmaya katılmayı kabul eden bu kişilere 7 gün 3x75 mg dipiridamol verildi.
- 3-ilaç öncesi ve sonrası kan ve idrar tetkikleri yapıldı.
- 4-Hematokrit, hemoglobin, trombosit, beyaz küre, glikoz, BUN, kreatinin, serum potasyum, fosfor, PTH, Vit D, kreatinin klirensi, idrarda Na, Mg değerlerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı.
- 5-Trombosit fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı.
- 6-Ca düzeyi $9,84\pm 0,35$ mg/dl den $10,15\pm 0,64$ mg/dl yükseldi.
- 7-Mg seviyesi $2,05\pm 0,13$ mg/dl den $2,32\pm 0,52$ mg/dl yükseldi.
- 8-Serum Na $142,42\pm 3,31$ mmol/l den $138,96\pm 4,69$ mmol/l e azaldı.
- 9-İdrar Ca $100,31\pm 49,09$ mg/gün den $134,73\pm 68,98$ mg/gün e yükseldi.
- 10-İdrar K $46,24\pm 20,35$ mmol/gün den $38,98\pm 12,87$ mmol/gün e azaldı.
- 11-TPR $0,88\pm 0,35$ den $0,84\pm 0,56$ azaldı.
- 12-TmP/GFR ise $3,6 \pm 0,60$ mg/dl den $3,3\pm 0,57$ mg/dl e azaldı.

KAYNAKLAR;

- 1-**Goodman WG and Quarles LD.** Mineral Homeostasis and Bone Physiology. Olgaard K. *Bone and Mineral Metabolism in CKD*.1th Ed **2002**: 3-10.
- 2-**Popovtezer M.** Kalsiyum, Fosfor, D Vitamini ve Paratiroid Hormon Aktivitesi Bozuklukları. Süleymanlar G. *Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları*.6.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005**: 216-222.
- 3-**Wills MR.** İntestinal Absorption of Calcium. *Lancet*, **1973**; **1**: 820-822.
- 4-**Wills MR, Zisman E, Worstman J, Evens R, Pak CY, Bartter FC.** The Measurement of İntestinal Calcium Absorption by External Radioisotope Counting: Application to Study of Nephrolithiasis. *Clin sci*, **1970**; 39: 95-106.
- 5-**Uysal AR.** Kemik ve Mineral Metabolizması. Biberoglu İ, Ünal S. *İç Hastalıkları*. 2.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005**: 2449-2453.
- 6-**Drücke TB, Lacour B.** Disorders of Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism. Johnson R, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd,Spain: Mosby, **2003**: 123-126.
- 7-**Moore EW.** Ionized Calcium Normal Serum, Ultrafiltrates and Whole Blood Determined by İon-Exchange Electrode. *J Clin Invest*,**1970**; 49: 318-334.
- 8-**Chen PS Jr, Neuman WF.** Renal Excretion of Calcium by The Dog. *AmJPhysio* ,**1955**; 180: 623-631.
- 9-**Altunbaş H.** Serum Kalsiyum ve Fosfat Anormalliği Olan Hasta. Süleyman G.5. Baskı,Ankara: Güneş Kitabevi, **2000**: 63-79.
- 10-**Goodman WG, and Quarles L D.** Mineral Homeostasis and Bone Physiology. Olgaard K. *Bone and Mineral Metabolism in CKD*. 1st ed ,**2002**: 10-13.
- 11-**Uysal AR.** Kemik ve Mineral Metabolizması. Biberoglu İ, Ünal S. *İç Hastalıkları*. 2.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005**: 2453-2455.
- 12-**Cogan MG.** Hypophosphatemia. *Cogan MG Fluid and Electrolytes*. 1st ed. Appleton and Large Connecticut: **1991**: 273-278.
- 13-**Cogan MG.** Normal phosphorus Homeostasis. *Cogan MG Fluid and Electrolytes*. 1st ed. Appleton and Large Connecticut: **1991**: 265-272.

- 14-Matzer Y, Prococimer M, Palliack A, et al.** Hypophosphatemia in a Patient with Lymphoma in Leukemic Phase. *Arch Intern Med*, **1981**; 141: 805-806.
- 15-Popovtezer M.** Kalsiyum, Fosfor, D Vitamini ve Paratiroid Hormon Aktivitesi Bozuklukları. Süleymanlar G. *Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları*. 6.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005**: 223-224.
- 16-Popovtezer M.** Kalsiyum, Fosfor, D Vitamini ve Paratiroid Hormon Aktivitesi Bozuklukları. Süleymanlar G. *Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları*. 6.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005**: 225-226
- 17-Crook M.** Phosphate an Abnormal Anion ? *Br.J Hosp. Med.* **1994**; 52: 200-2003
- 18-Coamba G.** Alternative Splanchnic Diversity of Renal Transporter. *AmJ Physiol*, **2001**; 281: F781-F794
- 19-DeNnis vW, Brazy PC.** Sodium Phosphate, Glucose, Bicarbonate and Alanine Interactions in the Isolated Proximal Convuluted Tubule of the Rabbit Kidney. *Clin Invest*, **1978**: 62: 387-397
- 20-Seymen P.** Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması. Türkmen F., *Hemodiyaliz Seminerleri*, 1 baskı, İstanbul: Deniz Yayıncılık. **2002**: 163-177.
- 21-Lopez- Hilker S , Duso AS, Rapp NS, et al.** Phosphorus Restriction Reverses Hyperparathyroidism in Uremia Independent of Changes in Calcium and Calcitriol. *AMJ Physiol*, **1990**; 28: F432-F437.
- 22-Fischer JA, Blum JW, Binswanger U.** Acute Parathyroid Hormone Response to Epinephrine in Vivo . *J. Clin invest*, **1973**; 52: 2434-40.
- 23-Uysal A R** Kemik ve Mineral Metabolizması. Biberoglu İ, Ünal S. *İç Hastalıkları*. 2.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005**: 2456-2457.
- 24-Popovtezer M.** Kalsiyum, Fosfor, D Vitamini ve Paratiroid Hormon Aktivitesi Bozuklukları. Süleymanlar G. *Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları*. 6.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005**: 232-233.
- 25-Sprague SM, Popovtzer MM, Dranitzki-Elhalel, Wald H.** Parathyroid Hormone Induced Calcium Efflux From Cultured Calvarias Protein Kinase C Dependent. *AmJ Physiol*, **1996**; 271: F1 139-F1 146.
- 26-Amiel C, Huntziger H, Richet G.** Micropuncture Study of Handling of Phosphate by Proximal and Distal Nephron in Normal and Parathyroidectomized Rats: Evidence for Distal Reabsorption *Pflugers Arch*, **1970**: 317: 93.

- 27-Daflos LJ.** Calcitonin and Medullary Thyroid Carcinoma . Bennet JC, Plum F. *Cecil Textbook of Medicine* , 20th ed W.B. Saunders Company. Philadelphia: **1996:** 1373-1375
- 28-Popovtezer M.** Kalsiyum, Fosfor, D Vitamini ve Paratiroid Hormon Aktivitesi Bozuklukları. Süleymanlar G. *Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları*. 6.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005:** 235-237.
- 29-Popovtezer M.** Kalsiyum, Fosfor, D Vitamini ve Paratiroid Hormon Aktivitesi Bozuklukları. Süleymanlar G. *Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları*. 6.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005:** 237-239.
- 30-Strewler GJ.** Mineral Metabolizm and Metabolic Bone Disease. Greenspan FS, Stewler GJ. *Basic and Clinical Endocrinology*, 5th ed. Prentice Hall International Inc., London: **1997:** 253-316.
- 31-Uysal AR** Kemik ve Mineral Metabolizması. Biberoglu İ, Ünal S. *İç Hastalıkları*. 2.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, **2005:** 2458-2459.
- 32-Dawson- Hughes B.** Vitamin D Bennet JC,Plum F. *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed. W.B.Saunders Company Philadelphia: **1996:** 1357-1358.
- 33-Jacobson HR, Striker GE, Klahr.** The Principles and Praticce of Nephrology. 2nd ed. Mosby, .Missouri: **1995:** 988.
- 34-Berndt TJ, Knox FG.** Renal Regulation of Phosphate Excretion. In. *The kidney, Physiology and Pathophysiology*, 2nd Ed.,edited by seldin DW, Giebish G, New York: Raven, **1992:** 2511-2532.
- 35-Suki WN, Rouse D.** Renal Transport of Calcium, Magnesium, and Phosphorus. In. *The Kidney*,4th ed., edited by Brenner BM, Rector FC Jr, Philadelphia: W. B. Saunders, **1991:** 380-423.
- 36-Knochel JP.** Hypophosphatemia and Phosphorus Deficiency. In. *The Kidney*, 4th Ed, edited by Brenner BM, Rector FC Jr, Philadelphia: W. B. Saunders, **1991:** 888-915
- 37-Coe F, Parks JH, Asplin JR.** The Pathogenesis and Treatment of Kidney Stones. *N Engl J Med* **1992;** 327: 1141-1152.
- 38-Michaut P, Prie D, Amiel C, Friedlander G.** Dipyridamole for Renal Phosphate Leak? *N Engl J Med* **1994;** 331: 58-59.
- 39-Friedlander G, Couette S, Coureau C, Amiel C.** Mechanisms Whereby Extracellular Adenosine Monophosphate İnhibits Phosphate Transport in Cultured Opossum Kidney Cells and in Rat Kidney Physiological İmplication. *J Clin Invest*, **1992;** 90: 848-58.

- 40-Seikaly MG, Quigley R, Baum M.** Effect of Dipyridamole on Serum and Urinary Phosphate in X- Linked Hypophosphatemia. *Pediatr. Nephrol.* **2000**; 15: 57-9.
- 41-Balal M, Paydas S, Seyrek N, Sertdemir Y and Karayaylali İ.** Dipyridamole for Renal Phosphate Leak In Successfully Renal Transplanted Hypophosphatemic Patients. *Clinical Nephrology*, **2005**; 63: 87-91.
- 42-Green J, Debby H, Lederer E, Levi M, Zajicek HK and Bick T.** Evidence for a PTH-independent Humoral Mechanism in Post-Transplant Hypophosphatemia and Phosphaturia. *Kidney Int* **2001**; 60: 1182-1196.
- 43-Caravaca F, Maria A, Calero F, Cubero J, Aparico A, Jimenez F, Garcia MC.** Effects of Oral Phosphorus Supplementation on Mineral Metabolism of Renal Transplant Recipients. *Nephrol Dial Transplant* **1998**; 13: 2605-2611.
- 44-Murer H, Slive C, Friedlander G, Biber J.** Renal Handling of Phosphate. In: Massry SG, Gassock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia **2001**: 362-367.
- 45-Prie D, Blanchet FB, Essig M, Jourdain JP, Friedlander G.** Dipyridamole Decreases Renal Phosphate Leak and Augments Serum Phosphorus in Patients with Low Renal Phosphate Threshold. *J Am Soc Nephrol* **1998**; 9: 1264-1269.
- 46-Roos H, Pflieger K.** Kinetics of Adenosine Uptake by Erythrocytes, and the Influence of Dipyridamole. *Mol Pharmacol* **1972**; 8: 417-425.
- 47-Trimble ME, Coulson R.** Adenosine Transport in Perfused Rat Kidney and Renal Cortical Membrane Vesicles. *Am J Physiol* **1984**; 246: F794-F803.
- 48-Podevin RA, Boumendil- Podevin EF.** Inhibition by Cyclic AMP and Dibutyryl Cyclic AMP of Transport of Organic Acids in Kidney Cortex. *Biochim Biophys Acta* **1975**; 375: 106-114.
- 49-Ullrich KJ, Rumrich G, Papavassiliou F, Kloss S, Fritzscher G.** Contraluminal P-aminohippurate Transport in Proximal Tubule of the Rat Kidney.VII. Specificity: Cyclic Nucleotides, Eicosanoids. *Pflügers Arch* **1991**; 418: 360-370.
- 50-Takeda M, Yoshitomi K, Imai M.** Regulation of $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$ Cotransport in Rabbit Proximal Convoluted Tubule Via Adenosine A1 Receptor. *Am J Physiol*, **1993**; 265: F511-F519.

51-Coulson R, Johnson RA, Olsson RA, Cooper DR, Scheinman SJ. Adenosine Stimulates Phosphate and Glucose Transport in Opossum Kidney Epithelial Cells. *Am J Physiol* **1991**; 260: F931-F928.

52-Ford JM, Hait WN. Pharmacologic Circumvention of Multidrug Resistance. *Cytotechnology* **1993**; 12: 171-212.

53-Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular Localization of the Multidrug Resistance Gene Product P-glycoprotein in Normal Human Tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* **1987**; 84: 7735-7738.

54-Hardy SP, Goodfellow HR, Valverde MA, Gill DR, Sepulveda FV, Higgins C. Protein Kinase C-Mediated Phosphorylation of the Human Multidrug Resistance P-glycoprotein Regulates Cell Volume-Activated Chloride Channels. *EMBO J* **1995**;14: 68-75.

55-Taddei S, Arzilli F, Arrighi P, Salvetti A. Dipyridamole Decreases Circulating Renin-Angiotensin System Activity in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. **1992** Jan; 5(1): 29-31.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Cemal KURT
Doğum Tarihi ve Yeri : 19-10-1965 Mersin
Medeni Durum : Evli
Adres : Mavi Bul. Toros Mah. Erciyes Plaza B-
Blok Kat-8/8 Seyhan/Adana
Telefon : 0 (322) 2265901
E-Mail : cemalnumert21@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dahiliye İhtisasını Aldığı Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi