

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LANTANUM KARBONAT'IN
BÖBREĞİN ENDOKRİN FONKSİYONLARINA ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Önder HÜSEYİNBAŞ

Endokrinoloji Anabilim Dalı

Deneyssel ve Uygulamalı Endokrinoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN

HAZİRAN 2022

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LANTANUM KARBONAT'IN
BÖBREĞİN ENDOKRİN FONKSİYONLARINA ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Önder HÜSEYİNBAŞ

(185330001)

Endokrinoloji Anabilim Dalı

Deneyssel ve Uygulamalı Endokrinoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN

HAZİRAN 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 185330001 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Önder HÜSEYİNBAŞ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “LANTANUM KARBONAT’IN BÖBREĞİN ENDOKRİN FONKSİYONLARINA ETKİSİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Fahri Akbaş**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Eray Metin Güler
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Teslim Tarihi : 27 Haziran 2022
Savunma Tarihi : 24 Haziran 2022

Eşime ithaf ediyorum...



ÖNSÖZ

Lisansüstü eğitimim sırasında ve tez yazım aşamasında tüm yoğunluğuna rağmen desteğini ve yardımını esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Ertuğrul Taşan'a,

Araştırma Merkezinde oluşturduğu huzur, sağladığı güvenli ve özgür ortamdan dolayı BAVÜ DUAM başkanımız Prof. Dr. Fahri Akbaş'a,

Tecrübe ve bilgi birikimiyle tez yazımımın her aşamasında destekte bulunan, yardım eden, yol haritası çizen, sadece tez yazımında değil yollarımızın kesiştiği lisans eğitimimizden bu güne değin sayısız konuda danıştığım ve fikrine önem verdiğim arkadaşım Doç. Dr. Emrah Yücesan'a,

Tez konusunu belirlememde, proje ve deneylerin planlamasında gösterdiği desteğin ötesinde yardımları için Doç. Dr. Mehmet Üyüklü'ye,

Biyokimya ve ELISA analizlerinin yapılmasında tüm iş yoğunluğuna rağmen bizzat destek veren Doç. Dr. Eray Metin Güler'e,

Çalışmanın hayvan deneylerini birlikte yürüttüğümüz, yıllardır birlikte çalıştığım, ara sıra kahrımı çekmiş olan, birçok iyi ve kötü günü paylaştığım iş arkadaşlarım Vet. Hek. Mert Çelikten ve Vet. Tekn. Nurhayat Polat'a,

Yıllardır beraber çalıştığımız, laboratuvarın düzenli şekilde işlemesi için özveri ile çalışan BAVÜ DUAM Deney Hayv. Lab. çalışanları Ömür Yılandil, Sermin Gözübek, Nursel Enül Avyüzen, Dinçer Berber, DUAM çalışanları Gülcan Kazo, Mehmet Şentürk ve eski çalışan Musa Gökhan'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca arkamda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen, varlıklarıyla güven veren annem Nuran Hüseyinbaş'a, babam Nazım Hüseyinbaş'a, ablalarım Özlem Gülşen'e, Öznur Süer'e ve varlıklarıyla ayrıca mutlu olup huzur bulduğum biricik yeğenlerim Yiğit Mert Gülşen, Minel Süer ve İnci Naz Gülşen'e,

Çocukluğumdan itibaren hayatımın büyük bir kısmını yanlarında geçirdiğim, bir anlamda beni büyüten, doğruları ve yanlışları öğrendiğim birkaç insandan biri ve üzerimde en büyük etkisi ve emeği olan, ikinci babam diyebileceğim ve maalesef 27.07.2017 de vefat eden büyükbabam Niyazi Hüseyinbaş'a ve ikinci annem diyebileceğim babaannem Hasibe Hüseyinbaş'a

Lisansüstü eğitimime başlamama vesile olan, istatistiksel analizlerde ve tüm süreçte yardım eden, karşılaştıktan sonra hayatımın yönünü değiştiren, iyi ki hayatlarımız kesişmiş ve iyi ki var dediğim hayat arkadaşım sevgili eşim Med. Fiz. Uzm. Kerime Akdur Hüseyinbaş'a,

Bu güne kadar hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen ve hep yanımda olan, her zaman hissettiğim manevi destekleri ve bana olan güvenleri güç veren Neriman Hüseyinbaş, Cemil Hüseyinbaş, Mürüvvet Kırık ve Ayhan Kırık'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Bu çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 12.2019/7)

Haziran 2022

Önder Hüseyinbaş
Tıbbi Biyolog

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Önder HÜSEYİNBAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Fosfor	3
2.1.1 Fosfor ve Fosfat	3
2.1.2 Fosfatın Vücuttaki Dağılımı.....	4
2.1.3 Fosforun Fizyolojik Görevleri.....	5
2.2 Fosfat Dengesi.....	5
2.2.1 Fosfatın Bağırsaktan Emilimi	7
2.2.2 Fosfatın Böbrekten Geri Emilimi.....	9
2.2.3 Kemik ve Fosfat Dengesi	10
2.2.3.1 Kemik doku hücreleri.....	11
2.2.3.2 Kemik Fosfat Dengesi.....	12
2.2.4 Fosfat Dengesinin Hormonal Düzenlenmesi	13
2.2.4.1 Kalsitriol ve Fosfat Dengesindeki Etkileri	13
2.2.4.2 Parathormon ve Fosfat Dengesindeki Etkileri	14
2.2.4.3 FGF23 ve Fosfat Dengesindeki Etkileri.....	16
2.3 Hiperfosfatemi.....	18
2.3.1 Hiperfosfatemi Nedenleri.....	18
2.3.1.1 Akut Hiperfosfatemi.....	18
2.3.1.2 Kronik Hiperfosfatemi	19
2.4 Böbrek	20

2.4.1 Böbrek Anatomisi	21
2.4.2 Böbrek Fizyolojisi	22
2.4.3 Böbreğin Endokrin Fonksiyonları	23
2.4.3.1 Renin	24
2.4.3.2 Eritropoietin	25
2.4.3.3 Kalsitriol	26
2.4.3.4 Kalsitonin	29
2.5 Hiperfosfatemi Tedavi Protokolleri	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1 Gereç	34
3.1.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar	34
3.1.2 Çalışmada Kullanılan Sarf Malzemeleri	34
3.1.3 Çalışmada Kullanılan Kitler	34
3.1.4 Çalışmada Kullanılan Cihazlar	35
3.2 Yöntem	36
3.2.1 Hayvan Deneyleri	36
3.2.2 Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü ve ELISA Testleri	37
3.2.3 İstatistik Analizler	38
4. BULGULAR	39
4.1 Klinik Seyir	39
4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Sonuçları	39
4.3 ELISA Sonuçları	42
4.4 Hemogram Sonuçları	46
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	63

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADH	: Antidiüretik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
Ca⁺²	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CaSR	: Ca ⁺² duyarlı reseptör
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
EPO	: Eritropoietin
FGF23	: Fibroblast büyüme faktörü-23
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GIS	: Gastrointestinal sistem
IP3	: İnoзитол trifosfat
JGA	: Jukstaglomerüler aparat
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
Na⁺	: Sodyum
PaO₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
Pi	: İnorganik fosfat
PO₄⁻³	: Fosfat
PRA	: Plazma renin aktivasyonu
PTH	: Parathormon
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandı.
VDR	: Vitamin D reseptörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 : Fosfat dengesinin düzenlenmesi	16
Tablo 2.2 : Fosfat dengesini düzenleyen hormonlar ile fosfor ko-transporterları arasındaki etkileşimler	17
Tablo 3.1 : Çalışmada kullanılan kimyasallar ve tedarikçi firmalar.	34
Tablo 3.2 : Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri ve tedarikçi firmalar.	34
Tablo 3.3 : Çalışmada kullanılan kitler ve tedarikçi firmalar.	35
Tablo 3.4 : Çalışmada kullanılan cihazlar ve tedarikçi firmalar.	35
Tablo 4.1 : İşlem öncesi işlem sonrası Ca^{+2} değişimleri	39
Tablo 4.2 : İşlem öncesi işlem sonrası fosfor değişimleri.....	41
Tablo 4.3 : İşlem öncesi işlem sonrası 1,25 dihidroksi vitamin D3 değişimleri.....	42
Tablo 4.4 : İşlem öncesi işlem sonrası renin değişimleri	43
Tablo 4.5 : İşlem öncesi işlem sonrası eritropoietin değişimleri.....	44
Tablo 4.6 : İşlem öncesi işlem sonrası PTH değişimleri.....	44
Tablo 4.7 : İşlem öncesi işlem sonrası kalsitonin değişimleri.....	45
Tablo 4.8 : Kontrol grubu işlem öncesi işlem sonrası hemogram değişimleri.....	46
Tablo 4.9 : 500 mg/kg Lantanum grubu işlem öncesi işlem sonrası hemogram değişimleri.....	47
Tablo 4.10 : 1000 mg/kg Lantanum grubu işlem öncesi işlem sonrası hemogram değişimleri.....	47
Tablo 4.11 : 2000 mg/kg Lantanum grubu işlem öncesi işlem sonrası hemogram değişimleri.....	47
Tablo 5.1 : KBH evreleri.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 : Fosfat iyonu.....	3
Şekil 2.2 : Fosfatın vücuttaki dağılımı.....	4
Şekil 2.3 : Plazma fosfor - PO_4^{-3} dağılımı.	5
Şekil 2.4 : Paraselüler taşıma.....	8
Şekil 2.5 : Transselüler taşıma.....	8
Şekil 2.6 : Proksimal tüp epitel hücreleri, fosfor emilimi.....	10
Şekil 2.7 : Fosfat dengesinin endokrin düzenlenmesi	17
Şekil 2.8 : Böbrek anatomisi.....	21
Şekil 2.9 : Nefronun yapısı.	23
Şekil 2.10: Kronik böbrek yetmezliğinde hiperfosfateminin gelişimi ve sonuçları ..	30
Şekil 4.1 : Sıçanların ağırlık değişimleri	39
Şekil 4.2 : Kalsiyum pre-op (işlem öncesi) post-op (işlem sonrası) t-test grafiği. ...	40
Şekil 4.3 : Kalsiyum gruplar arası Anova Testi grafiği.	40
Şekil 4.4 : Fosfor gruplar arası Anova Testi grafiği.	41
Şekil 4.5 : Renin pre-op (işlem öncesi) post-op (işlem sonrası) t-test grafiği.	43
Şekil 4.6 : PTH pre-op (işlem öncesi) post-op (işlem sonrası) t-test grafiği.	45
Şekil 4.7 : Kalsitonin pre-op (işlem öncesi) post-op (işlem sonrası) t-test grafiği. ..	46

LANTANUM KARBONAT'IN BÖBREĞİN ENDOKRİN FONKSİYONLARINA ETKİSİ

ÖZET

Serum fosfor seviyelerinin normal değerler üzerine çıkması durumunda hiperfosfatemi tablosu gelişir. Vücuttaki fosfat birikimi ve hiperfosfatemi, yumuşak doku ve damar kalsifikasyonlarına neden olur. Bununla birlikte fosfat tutulması, koroner arter hastalığının yol açtığı ölüm ve ani ölüm gibi durumlarla kardiyovasküler mortaliteyi artırır. Hiperfosfateminin etiyolojisinde; tümör lizis sendromu, rabdomiyoliz, hipoparatiroidizm gibi çeşitli etkenler olsa da hiperfosfateminin en sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir. Hiperfosfatemi tedavisinde diyet ve diyalizin yanı sıra oral fosfat bağlayıcılar kullanılmaktadır. Fosfat bağlayıcılar bir anyon olan fosfatı aktif bir katyonla değiştirerek emilmeyen ve bağırsaktan dışkıyla atılan bir bileşik oluştururlar. Fosfat bağlayıcıların, alüminyum bazlı ve kalsiyum bazlı olanları dışında alüminyum ve kalsiyum içermeyen birçok çeşidi mevcuttur.

Çalışma kapsamında etkisi incelenen lantanum, hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan, alüminyum ve kalsiyum bazlı olmayan, nadir toprak elementlerinden Lantanit sınıfı bir fosfat bağlayıcıdır. Lantanum, alüminyum ve kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcıların yan etkilerini göstermez ayrıca yapılan çalışmalarda emilim ve doku birikiminin oldukça düşük seviyelerde olduğu görülmüştür. Literatürde lantanum birikiminin dokudaki, hücredeki ve klinik etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur ancak bunlar sınırlı kalmaktadır. Lantanumun emilimi, birikimi ve toksisitesi ile ilgili çalışmalarda büyük oranda kemik, karaciğer ve sindirim sistemine odaklanılmıştır.

Tez kapsamında, sağlıklı sıçanlara lantanum karbonatın farklı dozlarının verilmesinin, böbreğin endokrin fonksiyonları ve kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan hormonlar üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmada 20 erkek erişkin sıçan dört gruba ayrıldı. Üç gruba 28 gün boyunca 500 mg/kg, 1000 mg/kg ve 2000 mg/kg dozlarında oral lantanum karbonat uygulandı. Sıçanların ilk gün ve son gün kanları alındı. Alınan kanlardan tam kan sayımı, 1,25 dihidroksi vitamin D3, parathormon, eritropoietin, renin, kalsitonin, kalsiyum ve fosfor seviyeleri ölçüldü. Tüm sonuçlar istatistiksel anlamlılık yönünden incelendi. Grupların ilk gün ve son gün kan değerlerinin istatistiksel analizinde 500 mg/kg ve 2000 mg/kg gruplarında, uygulama öncesi ve sonrası serum kalsiyum değerlerinde anlamlı fark bulundu. 500 mg/kg grubunda uygulama öncesi ve sonrası serum PTH, renin ve kalsitonin seviyelerinde anlamlı fark bulundu.

Gruplar arası karşılaştırmada, uygulama sonrası 2000 mg/kg grubu ile kontrol grubu arasında serum kalsiyum seviyelerinde ve 500 mg/kg ile 1000 mg/kg grupları arasında serum fosfor seviyelerinde anlamlı fark bulundu.

Elde ettiğimiz sonuçlar lantanumun böbrek hasarı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları daha büyük kohortlar ile tekrarlanmalı ve elde edilen biyokimyasal ve endokrin parametre sonuçları histopatolojik gözlemlerle konfirme edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Lantanum karbonat, fosfat, fosfat bağlayıcı ajan, böbrek endokrin fonksiyonları.



EFFECT OF LANTHANUM CARBONATE ON THE ENDOCRINE FUNCTIONS OF KIDNEY

SUMMARY

If serum phosphorus levels rise above average values, a picture of hyperphosphatemia develops. Phosphate accumulation and hyperphosphatemia in the body cause soft tissue and vascular calcifications. However, phosphate retention increases cardiovascular mortality with conditions such as death and sudden death caused by coronary artery disease. In the etiology of hyperphosphatemia; Although there are various factors such as tumor lysis syndrome, rhabdomyolysis, and hypoparathyroidism, the most common cause of hyperphosphatemia is chronic renal failure. In addition to diet and dialysis, oral phosphate binders are used to treat hyperphosphatemia. Phosphate binders replace anion phosphate with an active cation to form a compound that is excreted from the gut and not absorbed. Many types of phosphate binders do not contain aluminum and calcium, except those based on aluminum and calcium.

Lanthanum, the effect of which was examined within the scope of the study, is a phosphate binder of the Lanthanide class of rare earth elements and not aluminum and calcium-based, used in the treatment of hyperphosphatemia. Lanthanum does not show the side effects of aluminum and calcium-based phosphate binders, and studies have shown that absorption and tissue accumulation are at very low levels. There are studies in the literature examining the tissue, cell and clinical effects of lanthanum accumulation, but these are limited. Studies on the absorption, accumulation, and toxicity of lanthanum have largely focused on the bone, liver, and digestive system. Within the scope of the thesis, the effect of giving different doses of lanthanum carbonate to healthy rats on the relationship between the endocrine functions of the kidney and the hormones involved in the regulation of calcium-phosphorus metabolism was investigated.

In the study, 20 male adult rats were divided into four groups. Oral lanthanum carbonate was administered to three groups at doses of 500 mg/kg, 1000 mg/kg and 2000 mg/kg for 28 days. The rats were bled on the first and last day. Complete blood count from the blood taken, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, parathormone, erythropoietin, renin, calcitonin, calcium and phosphorus levels were measured. All results were analyzed for statistical significance. In the statistical analysis of the first day and last day blood values of the groups, a significant difference was found in the serum calcium values before and after the administration in the 500 mg/kg and 2000 mg/kg groups.

A significant difference was found in serum PTH, renin and calcitonin levels before and after administration in the 500 mg/kg group. In the comparison between the groups, a significant difference was found in serum calcium levels between the 2000 mg/kg group and the control group after the administration, and in serum phosphorus levels between the 500 mg/kg and 1000 mg/kg groups.

Our results show that lanthanum may be associated with kidney damage. The results of our study should be repeated with larger cohorts and the obtained biochemical and endocrine parameter results should be confirmed with histopathological observations.

Keywords: Lanthanum carbonate, phosphate, phosphate binding agent, kidney endocrine functions.





1. GİRİŞ ve AMAÇ

Serum fosfor dengesi, bağırsakta diyet fosfor emiliminin, glomerüler filtrasyonun ve böbrekte tübüler atılım ve geri emilimin katkısına ve kemik oluşumu ile rezorbsiyonu arasındaki dengeye bağlıdır. Normal fizyolojik sürecin bir parçası olarak bu mekanizmalar, serum fosforunu dar bir aralıkta (yetişkinlerde 3,0-4,5 mg/dL) tutmak için birlikte çalışır [1]. Plazma fosfor seviyelerinin normal aralığın üzerine çıkması durumunda hiperfosfatemi tablosu gelişir.

Hiperfosfatemiye neden olan sendromlar genel olarak; fosfat (PO_4^{-3}) yükündeki artış, böbrek atılımında azalma, hücreler arası kayma, hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm başlıkları altında sınıflandırılabilir. Bununla birlikte hiperfosfateminin en yaygın nedeni kronik böbrek yetmezliğidir (KBY) [2].

Vücuttaki PO_4^{-3} birikimi ve hiperfosfatemi, mortalite riski artışı ile doğrudan ilişkilidir. PO_4^{-3} tutulması, koroner arter hastalığının yol açtığı ölüm ve ani ölüm gibi durumlarla kardiyovasküler mortaliteyi artırır [3-5].

Mortalite üzerinde bu kadar olumsuz etkisi olan hiperfosfateminin tedavisinde bu nedenle birkaç önemli yöntem vardır. Diyet ile PO_4^{-3} alımının düzenlenmesi, etkin ve yeterli diyalizin uygulanması ve PO_4^{-3} bağlayıcıların kullanılmasıdır [6, 7].

Plazma PO_4^{-3} seviyelerinin kontrolüne yardımcı olmak için çeşitli sınıflarda oral PO_4^{-3} bağlayıcıları mevcuttur. Yakın zamana kadar hiperfosfateminin etkisinin azaltılması amacıyla alüminyum tuzları kullanılmaktaydı, ancak dokularda birikebilmeleri ve toksik etkilerinin [8] bulunmasından dolayı alüminyum bazlı PO_4^{-3} bağlayıcıların kullanımı büyük ölçüde terk edilmiştir [5]. PO_4^{-3} bağlayıcı olarak kalsiyum (Ca^{+2}) bazlı ajanlar alüminyumun yerini almıştır ancak çalışmalarda Ca^{+2} bazlı ajanların alüminyum kadar etkili olmadığı görülmüştür [5] ayrıca Ca^{+2} bazlı ajanlar genellikle yüksek dozlar gerektirir, bu da hiperkalsemi, dinamik kemik ve kardiyovasküler kalsifikasyon riskini artırır [8, 9].

Hiperfosfatemide PO_4^{-3} miktarını düzenlemek için alüminyum ve Ca^{+2} bazlı olmayan biyoyouumlu çeşitli PO_4^{-3} bağlayıcı moleküller kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında fizyolojik mekanizmalar üzerine henüz etkisi tam olarak açıklanmamış “lantanium karbonat” dikkate değerdir.

Lantanitler nadir toprak elementleri olarak bilinirler. Kendilerine özgü yapılarından dolayı spesifik kimyasal, optik ve manyetik özelliklere sahiptirler [4]. Lantanit ailesinden olan Lantanum, nadir toprak grubunun en elektropozitif elementidir, bağlanması neredeyse tamamen iyoniktir [3]. Oksijen içeren anyonlar için güçlü bir akseptördür. Bu nedenle en yaygın biyolojik ligandları, çok sıkı kompleksler oluşturabildiği karboksil ve PO_4^{-3} gruplarıdır [3]. Oral uygulamadan sonra, bu molekül inorganik PO_4^{-3} ile kuvvetli bir çözünmez bağ oluşturur ve dışkı ile atılır. *In vitro* çalışmalar, eklenen fosforun %97'sinden fazlasının vücuttan atıldığını göstermiştir. Bu ürünün PO_4^{-3} bağlayıcı olarak medikal kullanımı Mart 2004'te İsveç'te onaylanmıştır. ABD'de Ekim 2004'te ve Japonya'da ise Ekim 2008'de onaylanmıştır [9].

Lantanumun bağırsak emilimi (%0,0007 (sıçanlar) ile %0,00005 (köpekler)) canlılar arasında değişen oranlarda son derece düşüktür [9]. Bazı çalışmalarda eser miktarda da olsa lantanumun organ ve dokularda biriktiği (intestinal mukoza [4, 10], mide [4, 10], karaciğer [4, 10], böbrek [10] ve kemik [9, 11] vb) bildirilmiştir. Literatürde oral lantanum karbonat uygulaması ile insanlarda progresif lantanum birikiminin dokusal, hücrel ve subelüler dağılımını ve klinik etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur ancak bu çalışmaların çoğu kısa süreli çalışmalar ve vaka sunumlarıdır. Bununla beraber lantanum emilimi, birikimi ve toksisitesi ile ilgili mevcut çalışmalarda büyük oranda kemik, karaciğer ve gastrointestinal sisteme (GİS) odaklanılmıştır. Literatürde oral lantanum kullanımının, böbreğin endokrin fonksiyonlarına bir etkisinin olup olmadığına dair doğrudan çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; sağlıklı sıçanlara lantanum karbonatın farklı dozlarının verilmesinin, böbreğin endokrin fonksiyonları (Renin, Eritropoetin, 1, 25 dihidroksi vitamin D3) ve Ca^{+2} -fosfor metabolizmasının (Parathormon, Kalsitonin) düzenlemesinde rol oynayan hormonlar üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

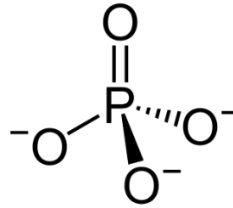
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fosfor

Adını Yunanca “ışık getiren” anlamına gelen *phosphoros* kelimesinden alan fosfor 1669 yılında Henning Brand tarafından keşfedilen bir elementtir ve doğada apatit şeklinde bulunur. Atom ağırlığı 31’dir ve periyodik tabloda 5A grubunda bulunur. Fosfor insan vücudunun toplam ağırlığının yaklaşık %1’ini oluşturan esansiyel bir elementtir [6].

2.1.1 Fosfor ve Fosfat

Fosfor insan vücudunda Ca^{+2} ’dan sonra en fazla bulunan, normal fonksiyon için vücuttaki her hücrenin ihtiyaç duyduğu temel bir elementtir. Simgesi P ve atom numarası 15’tir. Fosfor yüksek reaktif doğası nedeniyle tüm biyolojik sistemlerde dört oksijen atomu ile birleşir ve PO_4^{-3} ’ü oluşturur [1]. PO_4^{-3} dört oksijen içerir (Şekil 2.1), formülü PO_4^{-3} ’dür, üç eksi yük taşıyan bir anyondur. Fosfor ve PO_4^{-3} terimlerinin anlamlarında önemli farklılıklar olsa da literatürde genellikle birbirinin yerine kullanılırlar.

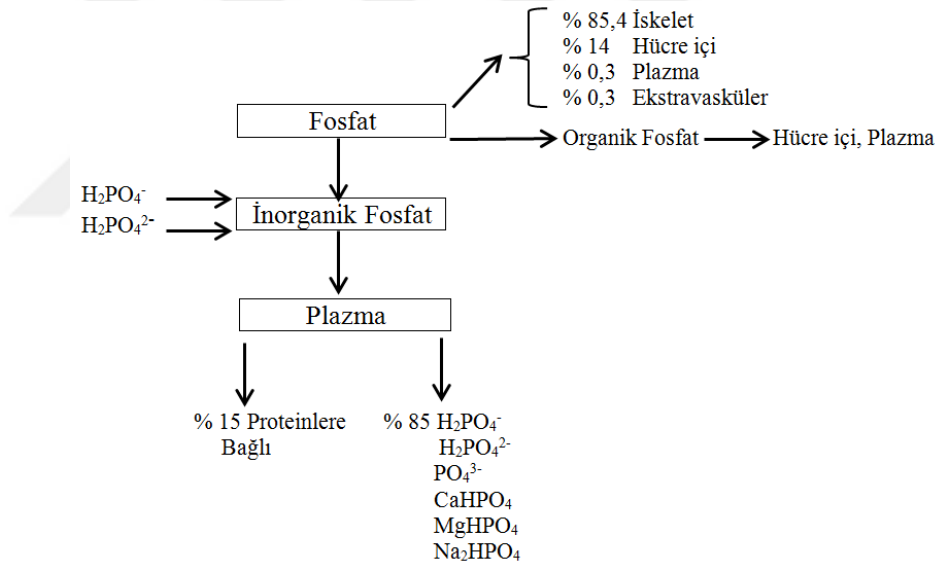


Şekil 2.1: Fosfat iyonu.

2.1.2 Fosfatın Vücuttaki Dağılımı

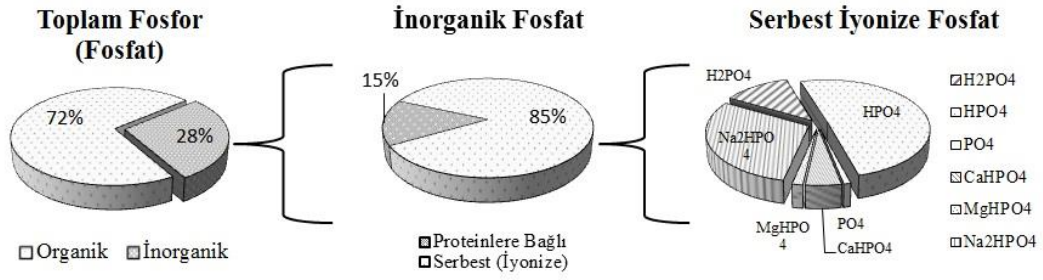
Canlı organizmalarda bulunan fosfor, çözünür sodyum (Na^+) veya potasyum tuzlarında veya daha az çözünür Ca^{+2} tuzunda (hidroksiapatit gibi) tek değerlikli veya iki değerlikli fosforik asit (H_2PO_4^- ve HPO_4^{2-}) olarak bulunduğu inorganik PO_4^{3-} (Pi) olarak adlandırılır. PO_4^{3-} ayrıca dimerler (pirofosfat gibi) ve polimerler (polifosfat) oluşturabilir veya organik moleküllere (inositol pirofosfatlar, membran fosfolipitleri, fosfoproteinler ve ribonükleik asitler gibi) kovalent olarak bağlanabilir [12].

İnsan vücudunda organik ve inorganik fosfor bileşikleri şeklinde yaklaşık vücut ağırlığının %1'i kadar PO_4^{3-} bulunur [13]. PO_4^{3-} %85'i kemiklerin ve %0,4'ü dişlerin hücre dışı matriksinde hidroksiapatit olarak depolanır, %14'ü yumuşak dokuda (hücre içi), %0,3'ü plazmada ve %0,3'ü ekstrasvasküler sıvıda dağılır (Şekil 2.2) [1].



Şekil 2.2: Fosfatın vücuttaki dağılımı. Kaynak [14, 15] yararlanılarak çizilmiştir.

Hücre içi yoğunluğu plazma yoğunluğundan 100 kat fazladır. Toplam plazma PO_4^{3-} 'ının %72'si organik %28'i inorganik PO_4^{3-} 'dır. İnorganik PO_4^{3-} 'ların %15'i proteinlere bağlı şekilde bulunur, %85'lik bir kısmı ise Ca^{+2} , magnezyum, Na^+ ve hidrojen ile bağlı iyonize şekilde serbest haldedir (Şekil 2.3) [16].



Şekil 2.3: Plazma fosfor - PO_4^{3-} dağılımı. [14, 15, 17]'den yararlanılarak yeniden çizilmiştir.

2.1.3 Fosforun Fizyolojik Görevleri

Fosforun birçok fizyolojik görevi olmakla birlikte bu görevleri 3 başlık altında özetleyebiliriz;

Yapısal Görevleri

Kemiklerin ve dişlerin oluşumu ve onarımında, gliserofosfolipitler yoluyla hücre zarının yapısal bütünlüğünün korunmasında ayrıca inorganik olarak DNA ve RNA'nın yapısına katılıp genetik bilginin korunmasında etkin rolleri vardır [18].

Düzenleyici görevleri

Siklik adenosin monofosfat (cAMP), siklik guanosin monofosfat (cGMP), inozitol trifosfat (IP₃) gibi ikincil haberci aracılı hücre içi sinyal iletiminde rol oynar [17].

Protein aktiviteleri, çoğu protein fosforilasyon ve defosforilasyonu ile aktive ve inhibe olur.

Metabolik görevleri

Adenosin trifosfat (ATP) ve diğer yüksek enerji bağlarının üretilmesinde [18] ve oksijen taşınmasında kofaktör olarak fosfor kullanılır.

Asit-baz dengesinin düzenlenmesinde (Böbrek ve hücre içi tampon sistemleri) kullanılan tampon sistemlerinden biri PO_4^{3-} tampon sistemidir [17].

2.2 Fosfat Dengesi

Fosfor temel bir elementtir ve birçok biyolojik süreçte önemli bir rol oynar. Bu nedenle, uygun fosfor dengesinin sürdürülmesi, organizmanın devamlılığı ve sağ

kalımı için kritik öneme sahiptir. Serum PO_4^{-3} seviyeleri, diyetle alınan PO_4^{-3} 'ın bağırsaktan emiliminin, böbreklerden geri emilim ve atılımının, hücre dışı sıvılar ile kemik depo havuzları arasındaki PO_4^{-3} değişiminin ayarlanması ile dar bir aralıkta tutulur.

Yetişkin insanlarda normal koşullar altında, düzenli bir beslenme ile vücuda 1000-1.600 mg/gün (yaklaşık 20 mg/kg/gün) PO_4^{-3} alınır. Bunun günde yaklaşık 16 mg/kg'ı (diyetle alınan PO_4^{-3} 'ın %60-70'i) proksimal bağırsakta, ağırlıklı olarak jejunumda emilir. Pankreas, safra ve bağırsak salgıları yoluyla günde yaklaşık 3 mg/kg PO_4^{-3} bağırsağa atılır ve yaklaşık 13 mg/kg net PO_4^{-3} emilimi sağlanırken, dışkıda 7 mg/kg PO_4^{-3} görülür. Emilen PO_4^{-3} , hücre dışı sıvı havuzuna girer ve gerektiğinde kemiğe girip çıkar (yaklaşık 3 mg/kg/gün) [19]. Kemik yeniden şekillenme hızı, plazma PO_4^{-3} yoğunluğunun belirlenmesinde önemlidir, çünkü orantısız olarak artan kemik rezorbsiyonu daha yüksek bir plazma PO_4^{-3} konsantrasyonuna yol açarken, artan mineralizasyon daha düşük bir plazma PO_4^{-3} konsantrasyonuna yol açacaktır [6].

Emilen PO_4^{-3} 'ın bir kısmı kemik döngüye girerken çoğu da böbrekten süzülür. Ultrafiltrata geçen PO_4^{-3} 'ın %90'ı geri emilir. Proteinlere kısmen bağlanan ve dolayısıyla yalnızca kısmen filtrelenen plazma Ca^{+2} 'unun aksine, plazma PO_4^{-3} 'ı neredeyse tamamen filtrelendir ve plazma PO_4^{-3} yoğunluğu ile yaklaşık olarak eşit yoğunlukta PO_4^{-3} tübüler sıvıya geçer [17].

Serum PO_4^{-3} konsantrasyonu yaşa göre değişir ve en yüksek konsantrasyon, kemik büyümesi ve yumuşak doku oluşumu için daha fazla mineral gerektiren bebeklerde, bebeklerin normal aralığı 4,5–8,3 mg/dL (1,50–2,65 mmol/L)'dir. Yetişkinliğe doğru serum PO_4^{-3} konsantrasyonları azalır, erişkin normal serum PO_4^{-3} aralığı 2,5–4,5 mg/dL (0,8–1,5 mmol/L)'dir [20]. Büyüyen çocukların iskelet gelişimini desteklemek için pozitif PO_4^{-3} dengesi varken yetişkinlerin PO_4^{-3} dengesi sıfırdır [13]. Metabolik dengesi sıfır olan bir yetişkinde, idrarla atılan PO_4^{-3} miktarı bağırsakta emilene eşdeğerdir ve günde yaklaşık 13 mg/kg (yaklaşık 900 mg)'dır [19]. Böylece metabolik PO_4^{-3} dengesi ve normal böbrek fonksiyonu durumlarında, idrarda görülen PO_4^{-3} miktarı, bağırsakta emilen miktarın kabaca bir tahmini olarak hizmet edebilir. Özellikle, yetersiz PO_4^{-3} alımından veya bağırsaktan düşük PO_4^{-3} emiliminden kaynaklanan PO_4^{-3} yoksunluğu durumlarında, idrar PO_4^{-3} miktarları düşüktür.

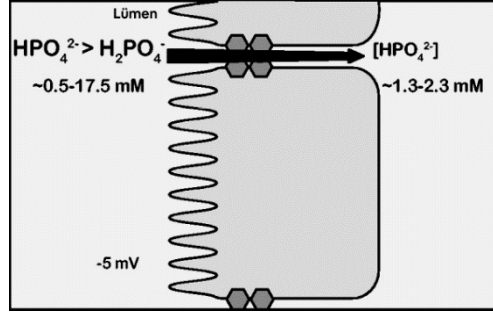
2.2.1 Fosfatın Bağırsaktan Emilimi

PO_4^{-3} , bağırsağın tüm uzunluğu boyunca emilir ve ince bağırsak, kolona kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir emilim kapasitesine sahiptir. Kolondaki PO_4^{-3} emilimi fizyolojik olarak önemsiz seviyededir ve sadece bağırsak lümen PO_4^{-3} 'ünü, kan konsantrasyonunun 1500 katından daha fazla artıran PO_4^{-3} lavmanlarının kullanımı gibi aşırı yüksek bağırsak PO_4^{-3} konsantrasyonları koşullarında gözlenir.

PO_4^{-3} , ince bağırsakta iki farklı mekanizma ile emilir; pasif difüzyona bağlı paraselüler PO_4^{-3} taşınması ve Na^+ bağımlı PO_4^{-3} Ko-Transporter'ları yoluyla gerçekleşen transselüler aktif taşıma. PO_4^{-3} 'ün pasif diffüzyon ile bağırsak lümeninden emilmesi yıllar önce keşfedilmiş olsa da moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir [21].

PO_4^{-3} için paraselüler yolun moleküler işleyişi tam olarak bilinmemekle birlikte, paraselüler taşıma, komşu hücrelerin tamamlayıcı proteinlerinin etkileşimi ile oluşturulan sıkı bağlantı (*tight junction*) kompleksleri aracılığı ile gerçekleşir. Bu apikal hücreler arası bağlantılar, besinlerin transselüler taşınmasının temelini oluşturan plazma zarının sadece apikal ve bazolateral kompartmanlarını ayırmakla kalmaz, aynı zamanda paraselüler geçirgenliği de kontrol eder [22].

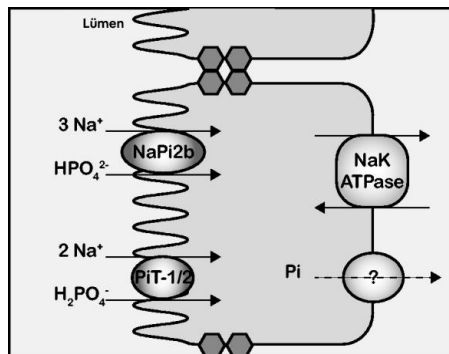
Paraselüler taşıma, konsantrasyon gradyanları boyunca pasif olarak gerçekleşir ve bu süreç bağırsak epiteli boyunca konsantrasyon gradyanına, elektrik gradyanına ve sıkı bağlantıların geçirgenliğine bağlıdır. Bağırsak lümenindeki Pi konsantrasyonu, diyet alımına ve farklı Pi kaynaklarının biyoyararlanımına göre değişir. Normal diyet ile beslenmede bağırsak lümeninde PO_4^{-3} konsantrasyonu hücre içinden daha yüksektir. Bu nedenle, Pi konsantrasyonundaki transepitelyal farklılık insanlarda bağırsak lümeninden kana emilimini desteklemektedir. Konsantrasyon gradyanına ek olarak, elektriksel itici güç de iyon taşınmasını etkiler. İnsan ince bağırsağı duvarı boyunca 5 mV'luk (lümen negatif) bir potansiyel fark mevcuttur. PO_4^{-3} bir anyon olduğundan, elektriksel itici güç bu nedenle Pi absorpsiyonunu destekler (Şekil 2.4) [23].



Şekil 2.4: Paraselüler taşıma [23].

Transselüler taşıma PO_4^{3-} 'in ince bağırsakta aktif olarak taşınmasıdır. Bu taşıma, Tip II (SLCA34) ve Tip III (SLC20) gen aileleri tarafından kodlanan Na^+ bağımlı PO_4^{3-} ko-transporterları aracılığı ile gerçekleşir [21].

Tip II (SLCA34) ailesi; NPT2a (NaPi-IIa), NPT2c (NaPi-IIc) ve NPT2b (NaPi-Ilb) olmak üzere birbirleriyle yakından ilişkili üç izoformu içerir. NaPi-IIa ve NaPi-IIc'nin her ikisi de özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerinin membranında eksprese edilir. NaPi-Ilb ise öncelikle ince bağırsak hücrelerinin apikal yüzeyinde olmak üzere akciğer ve çeşitli dokularda eksprese edilir ancak böbrekte bulunmaz [23]. Üç izoformun tümü tercihen iki değerli Pi (HPO_4^{2-})'yi taşır ve yalnızca Na^+ bağımlıdır. Fonksiyonel olarak NaPi-IIa/b elektrojenik ve NaPi-IIc elektronötrdür. NaPi-IIa/b taşıma döngüsü başına bir HPO_4^{2-} iyonu ile beraber üç Na^+ 'u hücre içine taşır. Sonuçta bir net pozitif yük yer değiştirmiş olur. NaPi-IIc ise bir HPO_4^{2-} iyonu ile beraber 2 Na^+ 'u hücre içine taşır, net yük yer değiştirmez (Şekil 2.5). NaPi-IIa/b NaPi-IIc'ye kıyasla Na^+ iyonlarının 10 kat daha fazla içe akışına neden olur. Bu yük farkı hücre tarafından Na^+/K^+ -ATPaz yoluyla telafi edilir [24].



Şekil 2.5: Transselüler taşıma [23].

Tip III (SLC20) ailesi; SLC20 proteinlerinin bilinen iki izoformu (PiT-1 ve PiT-2) bulunur. Na^+ bağımlı Pi taşıyıcı rolleri ilk olarak 1994 yılında rapor edilmiştir. PiT-1

ve PiT-2 tüm dokularda sentezlenmekle birlikte ince bağırsakta enterositlerin apikal zarlarında hem PiT-1 hem de PiT-2 eksprese edilirken böbrek proksimal tübül hücrelerinin apikal zarlarında PiT-2 eksprese edilmektedir (Şekil 2.5) [22].

SLC20 proteinleri fonksiyonel olarak SLC34 proteinlerinden farklıdır. SLC20'yi SLC34 proteinlerinden ayıran en önemli özellik, SLC20 proteinleri tercihen tek değerlikli Pi'yi (H_2PO_4^-) taşırlar ve bunu 2Na^+ iyonu ile 1Pi taşıyarak gerçekleştirirler [24].

Her dokuda sentezlenen PiT-1 ve PiT-2 *housekeeping* iyon taşıyıcı proteinler olarak ifade edilmelerine rağmen fizyolojik rolleri SLC34 proteinleri kadar iyi tanımlanamamıştır. Örneğin SLC20 proteinlerinin farklı organlarda hücreye özgü lokalizasyonu hala büyük ölçüde bilinmemektedir ve mekanik düzeyde PiT-1 ve PiT-2 arasındaki işlevsel ayırım açıklığa kavuşturulmamıştır. Daha yaygın olarak ifade edilen SLC20 proteinlerinin yeni rolleri ortaya çıkmaya devam etmektedir [24].

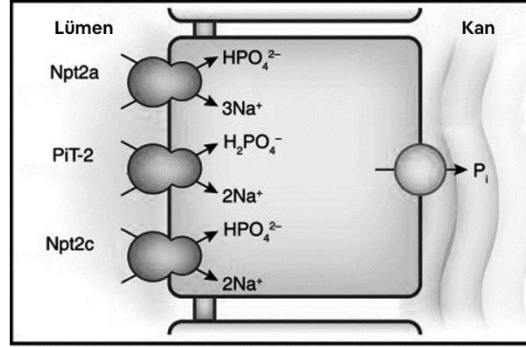
2.2.2 Fosfatın Böbrekten Geri Emilimi

Böbrek, ekstrasellüler PO_4^{3-} dengesinde anahtar rol oynamaktadır. Normal erişkinlerde günde, dolaşımdaki PO_4^{3-} 'in %85'i (3700-6100 mg) glomerüllerden serbestçe filtre edilir. Glomerülden filtre edilen PO_4^{3-} 'in büyük bir kısmı vücudun ihtiyacına göre tübüllerden geri emilir. PO_4^{3-} 'in net renal atılımı günde 600-1500 mg arasındadır, bu da günlük filtrelenen yükün yaklaşık %85'inin renal tübüller tarafından geri emildiği anlamına gelir. Normalde bağırsaktan emilen PO_4^{3-} 'in tamamı idrarda atılan PO_4^{3-} miktarına eşittir. Geri emilen PO_4^{3-} 'in büyük kısmı (%90) proksimal kıvrımlı tübülden emilir. Geri kalan bölümü distal kıvrımlı tübülden geri emilir, henle kulbundan hiç emilim olmaz [25].

Proksimal tübül içinde, proksimal tübül epiteli boyunca ultrafiltrattan Pi taşınması, Na^+ bağımlı ve enerji gerektiren bir süreçtir. Böbrekte PO_4^{3-} 'in taşınması için üç Na bağımlı Pi ko-transporteri (NaPi-IIa, NaPi-IIc ve PiT-2) bulunur. Üç ko-transporteri da, böbrek proksimal tübül hücrelerinin apikal fırça kenar membranında konumlanmıştır [24].

Bu ko-transporterlar Pi'yi tübül lümeninden hücre içine taşımak için Na^+ 'un derişim gradyanı yönünde taşınmasından elde edilen enerjiyi kullanır. Filtrattan geri emilen PO_4^{3-} miktarı, proksimal tübül hücrelerinin apikal membranındaki ko-transporterların

sayısı tarafından belirlenir. PO_4^{3-} dengesinde görevli hormonlar veya diyet faktörleri, böbrek proksimal tübül hücrelerinin apikal membranındaki Na^+ - PO_4^{3-} ko-transporterlarının sayısını değiştirerek böbrekte PO_4^{3-} geri emilimine etki ederler [19, 25].



Şekil 2.6: Proksimal tüp epitel hücreleri, fosfor emilimi [25].

2.2.3 Kemik ve Fosfat Dengesi

Kemik özel bir bağ dokusudur ve kıkırdak ile birlikte güçlü ve sert iç iskeleti oluşturan, durmaksızın değişim ve yenilenmeye uğrayan dinamik bir organdır. Kemiğin en benzersiz ve önemli özelliklerinden biri, iskeletin büyümesi ve modellenmesi tamamlandıktan sonra bile sürekli olarak yeniden şekillenme yeteneğidir.

Gelişim ve büyüme sırasında, kemiklerde “modellenme” ve “yeniden şekillenme” denilen süreçler meydana gelir. Modellenme, iskeletin karşılaştığı kuvvetlere kademeli olarak ayarlanmasına yol açan fizyolojik etkilere veya mekanik kuvvetlere yanıt olarak kemiklerin genel şeklini değiştirme sürecidir. Biyomekanik kuvvetlere yanıt olarak osteoblastların ve osteoklastların bağımsız etkisi ile uygun yüzeylerden kemiğin çıkarılması veya eklenmesiyle kemikler genişleyebilir veya eksenini değiştirebilir [26].

Kemik yeniden şekillenmesi, kemiğin gücünü ve mineral dengesini korumak için kemiğin yenilendiği süreçtir. Bu süreçte eski kemik bölgeleri sürekli olarak yıkılır ve mikro hasarının birikmesini önlemek için, bu bölgeler yeni sentezlenmiş protein matris ile doldurulur. Ardından yeni kemiği oluşturmak için matrisin mineralizasyonu gerçekleşir. Yeniden şekillenme doğumdan önce başlar ve ölüme kadar devam eder. Kemik yeniden şekillenme birimi, eski kemiğin yıkımını ve yeni kemik yapımını

sırayla gerçekleştiren, sıkı bir şekilde bağlanmış bir grup osteoklast ve osteoblasttan oluşur [26, 27].

2.2.3.1 Kemik doku hücreleri

Kemik, çeşitli hücre tiplerinden ve hücre dışı organik matristen oluşur.

Osteoblast

Osteoblastlar, kemik iliğinin pluripotent mezenkimal kök hücrelerinden kaynaklanan fibroblast benzeri hücrelerdir. Osteoblastlar kübik şekildedir ve aktif kemik oluşumunun olduğu bir kemik yüzeyinde bulunur. Osteoblastların temel işlevi, kemiğin hücre dışı matrisini oluşturan bileşenleri sentezlemektir. Bunlar, organik matrisin yaklaşık %90'ını oluşturan tip I kollajen gibi yapısal makromoleküllerin yanı sıra çok sayıda proteoglikan ve hücre bağlanma proteinlerini içerir [28].

Osteoblastlar ayrıca organik matriksin mineralizasyonunu da destekler. Matriks vezikülleri alkalen fosfataz (ALP), adenosin trifosfataz (ATPaz) ve inorganik pirofosfataz ile plazminojen aktivatörü gibi proteinazları içerir. PO_4^{3-} içeren bileşikler, osteoblastlar tarafından salgılanan ALP tarafından bozunur ve matris veziküllerinin içindeki PO_4^{3-} iyonlarını serbest bırakır [17, 28].

Daha sonra veziküllerin içindeki PO_4^{3-} ve Ca^{+2} iyonları birleşerek hidroksiapatit kristallerini oluşturur. Tip I kollajen proteinleri bağlayarak ve yönlendirerek ek bir mineralizasyon mekanizması sağlar.

Osteoklast

Osteoklastlar, kemiği yıkabildikleri bilinen tek hücre tipidir [26]. Çok çekirdekli, büyük hücreler olan osteoklastlar, çeşitli faktörlerin etkisi altında hematopoietik kök hücre soyunun mononükleer hücrelerinden köken alan, farklılaşmış çok çekirdekli fagositik hücrelerdir. Kemik iliğinden belirli bir iskelet bölgesine göç ederler. Osteoklastlar, iskelet üzerindeki büyümeye veya değişen mekanik streslere yanıt olarak kemiğin yeniden şekillenmesine katkıda bulunan kemik yıkımından sorumludurlar [29].

Osteosit

Toplam kemik hücrelerinin %90-95'ini oluşturan osteositler, 25 yıla varan bir ömre sahip, en bol bulunan ve uzun ömürlü hücrelerdir. Kemik oluşumu ve kemik yıkımı sırasında osteoblastlar, kemik matriksi ile çevrelenerek matrikse gömülürler. Matriks içindeki osteoblastlar daha sonra mekanosensörler olarak hizmet eden ve kemik dengesini sürdürmek için endokrin ve parakrin faktörleri salgılayan osteositlere dönüşürler [26].

Osteositler, mineralize kemik matriksi ile çevrelenmiş lakuna denilen boşluklar içinde yer alır. Osteosit hücre gövdesi lakuna içinde yer alırken, sitoplazmik uzantılarla kanalikül adı verilen lakuna boşluğundan kaynaklanan küçük tünelleri geçerek osteosit lakünokanaliküler sistemini oluşturur. Bu sitoplazmik uzantılar, tünel bağlantılarıyla diğer komşu osteosit uzantılarına ve ayrıca osteoblastların sitoplazmik uzantılarına ve kemik yüzeyindeki hücrelere bağlanır ve bu hücreler arasında prostaglandinler ve nitrik oksit gibi küçük sinyal moleküllerinin hücreler arası taşınmasını kolaylaştırır. Ek olarak, osteosit lakünokanaliküler sistem, vasküler beslemeye çok yakındır, bu sayede oksijen ve besinler osteositlere ulaşır [28].

2.2.3.2 Kemik Fosfat Dengesi

İnsan vücudunda bulunan toplam PO_4^{3-} 'ın %85'i kemiklerin hücre dışı matriksinde hidroksiapatit kristalleri olarak depolanır. Diyetle alınan ve bağırsakta emilen net fosfor (13 mg/kg/gün), hücre dışı sıvı havuzuna girer ve gerektiğinde kemiğe girip çıkar (yaklaşık 3 mg/kg/gün) [19].

İskelet, PO_4^{3-} 'ın en büyük deposudur ve daha da önemlisi, Pi taşınmasını düzenleyen ana hormon olan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23)'ün kaynağıdır. Kemik minerali Pi, ekstrasellüler sıvı Pi ile değişebilir ancak bu akış, ekstrasellüler sıvı Pi dengesine katkıda bulunmaz. Kemikte Pi için iki temel taşıma yolu vardır. İlki, ekstrasellüler sıvı Pi'nin kemik içine ve dışına taşınmasını içerir. İkincisi, kemik içindeki Pi'nin osteoblasttan hidroksiapatit kristaline taşınmasıdır. Pi'nin günlük olarak ekstrasellüler sıvıdan yeni kemik oluşumuna ve kemik yıkımıyla ekstrasellüler sıvıya net taşınması böbrek ve bağırsaktan Pi taşınmasından daha azdır. Kemik döngüsü, Pi'ı kemik ve ekstrasellüler sıvı arasında aktarır ve yeni kemik oluşumunu ve istenmeyen veya hasarlı kemiğin yıkımını kontrol eder. Yeniden şekillenme sürecinin bir parçası

olan kemik yapımında yaklaşık 180 mg Pi biriktirilir ve her 24 saatte bir kemik yıkımı ile 180 mg uzaklaştırılır [17].

Yeniden şekillenme döngüsünü başlatan kemiğin çıkarılması osteoklast tarafından gerçekleştirilir. Kemik matriksini yıkar ve hidroksiapatiti çözerek Pi'yi hücre dışı sıvı havuzuna geri verir. Büyüme veya hareketsizlik gibi kemik oluşumu ve yıkımının kısmen ayrıldığı durumlarda, kemik ve hücre dışı sıvı arasında sırasıyla net Pi kazancı veya kaybı vardır [27].

Hem hücre dışı sıvı Pi konsantrasyonu hem de Pi'nin kemikte taşınması hidroksiapatit oluşumu için gereklidir. Hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristalleri Ca^{+2} ve Pi iyonlarından oluşan, kemik matriksinin %85'ini meydana getiren, iğne şeklinde kristallerdir [12]. Hidroksiapatit oluşumu için kemik içinde Pi'nin osteoblastlar tarafından taşınması gerekir.

Kemik hücrelerine ve kemik hücrelerinden aktif Pi taşınması, PiT1 ve PiT2 tarafından düzenlenir. Na^+ bağımlı Pi taşıyıcı proteinler olan PiT1 ve PiT2'nin osteosit, osteoblast ve osteoklastlarda da üretildiğine dair çalışmalar bulunmaktadır [30-32]. Osteoblastta Pi, hidroksiapatit kristal öncülünü oluşturmak için matris veziküllerine taşınır. Matriks vezikülleri, olgunlaşmamış apatit kristallerini, olgun hidroksiapatit kristalleri oluşturulmak üzere hücre dışı matrise taşır.

2.2.4 Fosfat Dengesinin Hormonal Düzenlenmesi

Vücutta PO_4^{-3} dengesi ve kontrolü, etkileri iyi tanımlanmış başlıca 3 ana faktör tarafından düzenlenir. Parathormon (PTH), 1,25 dihidroksi vitamin D3 ($1,25[OH]_2D_3$, kalsitriol veya aktif D vitamini) ve Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), tüm organizma düzeyinde PO_4^{-3} dengesinin sağlanmasında başlıca epitelyal taşıma üzerindeki etkileri yoluyla toplam PO_4^{-3} 'in alımı, dağılımı ve atılımının belirlenmesinin ana düzenleyicileridirler [33].

2.2.4.1 Kalsitriol ve Fosfat Dengesindeki Etkileri

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür, kalsiferoller olarak da adlandırılırlar. D vitamininin doğal formu olan Vitamin D3 (kolekalsiferol), vücutta sentezlenebilir veya diyetle alınabilir. Gerçek vitamin değil bir hormon analogu prekürsörüdür. 7- dehidrokolesterol deride güneşin Ultraviyole B ışınlarının etkisi ile

Vitamin D3'e dönüşür [34]. Vitamin D3, D vitamini bağlayıcı proteinler aracılığı ile dolaşıma geçer. Karaciğere taşınan Vitamin D3 karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25-hidroksi vitamin D3'e (25(OH)D3) dönüştürülür [34].

25(OH)D3, D vitamininin biyolojik olarak aktif olmayan bir formudur. Kanda ölçülen D vitamininin dolaşımdaki başlıca formu olan 25(OH)D3 vücudun D vitamin düzeyi hakkında en iyi bilgi veren göstergedir. 25(OH)D3 de kanda D vitamini bağlayıcı proteinler ile böbreklere taşınır. 25(OH)D3 böbreklerde, 1- α -hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D3 oluşur (kalsitriol). D vitamininin etkin olan formu kalsitrioldür ve hormon benzeri işlevleri vardır [34].

Kalsitriol, renal NPT2a ve bağırsak NPT2b ko-transporterlerinin ekspresyonunu artırarak PO_4^{-3} 'ün böbrek proksimal tübüllerden geri emilimini ve bağırsaktan emilimini artırır [23, 35].

Kalsitriol, paratiroid bezinde, gen seviyesinde inhibisyonla PTH sentezini doğrudan baskılar. Kalsitriol ayrıca Ca^{+2} reseptör (CaR) ekspresyonunu ve paratiroid hücrelerinin hücre dışı Ca^{+2} 'a duyarlılığını artırıp, PTH sentezini dolaylı olarak da baskılar [35]. PTH, kalsitriol üretiminin en güçlü uyarıcılarından biri iken, kalsitriol PTH'yi baskılama görevi görür. Bu nedenle kalsitriol, yalnızca bağırsak emilimini artırarak doğrudan serum PO_4^{-3} konsantrasyonunu düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda PTH'yi baskılaması yoluyla böbrek tübüler geri emilimi artırarak dolaylı olarak da düzenler. PTH ve D vitamininin sırasıyla böbrek ve bağırsak üzerindeki zıt etkileri, Ca^{+2} iyonu dengesini korurken PO_4^{-3} seviyelerini dengeler [35].

Kalsitriol kemiğe hem doğrudan hem de dolaylı olarak etki eder. Doğrudan etki ile kalsitriol, osteoklastların sayısını ve aktivitesini artırarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyarır. Buna karşılık kalsitriol, kemikte osteositler tarafından FGF23 ekspresyonunu uyarır ve FGF23 üzerinden kemiklere dolaylı olarak etki eder [36].

2.2.4.2 Parathormon ve Fosfat Dengesindeki Etkileri

PTH sentezi ve bölünmesi paratiroid bezlerinin esas hücrelerinde meydana gelir. PTH önce 115 amino asitlik bir polipeptid olan pre-pro-hormon halinde ribozomlarda sentezlenir. Pre-pro-hormon endoplazmik retikulumu ve golgide önce 90 amino asitlik pro-hormona, sonra 84 amino asitlik aktif PTH'ye parçalanır ve daha sonra hücrenin

sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir. PTH, Ca^{+2} ve fosfor üzerinden kemik ve mineral metabolizmasını dengede tutan ana düzenleyici, aynı zamanda renal PO_4^{-3} atılımının başlıca endokrin düzenleyicisidir [37].

PTH PO_4^{-3} dengesini iki zıt etki ile gerçekleştirir: böbrek PO_4^{-3} geri emilimini azaltarak serum PO_4^{-3} 'ını doğrudan azaltır veya kemik döngüsü ve PO_4^{-3} salınımını uyararak ya da böbrek 1α -hidroksilaz aktivitesini artırıp dolaylı olarak bağırsak emilimini uyararak serum PO_4^{-3} 'ını artırır (Tablo 2.1) [35].

PO_4^{-3} 'ın böbrek proksimal tübüllerinden geri emilim işlemindeki hız sınırlayıcı basamak, apikal zarda PO_4^{-3} alımıdır. Proksimal tübül hücrelerinin fırça kenarlı membranları tip II taşıyıcıların, NaPiIIa ve NaPiIIc'nin eksprese edildiği ve toplu olarak filtrelenmiş PO_4^{-3} 'ın %85'inin geri emilmesinden sorumlu olduğu ana PO_4^{-3} düzenleme bölgesidir. PTH, FGF23 ve diyet PO_4^{-3} 'ı, NaPiIIa protein seviyelerinin ana düzenleyicileri olarak kabul edilir [19]. PTH böbrek proksimal tübüllerinde Na^+ - PO_4^{-3} ko-transporterları NaPi-IIa ve NaPi-IIc'nin endositoz ile hücre içine alınıp lizozomal yıkımını artırır, sonuçta PO_4^{-3} geri emilimi azalır, idararla PO_4^{-3} atılımı artar [38].

Kemikte PTH reseptöleri (PTHr) osteoblastlar üzerinde bulunur, osteoklastlar PTH için reseptöre sahip değildirler. PTH kısa süre etki ettiğinde, osteoblastların aktivasyonu ile kemik oluşumunu artırır. PTH'ye uzun süre maruz kalındığında, osteoblastlar, dolaylı olarak osteoklastların sayısını ve aktivasyonu artırarak kemik yıkımını uyarırlar. Osteoblastlar bu etkilerini membranlarında bulunan bir protein ligand olan “reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandı (RANKL)” ile gösterirler. RANKL, PTH etkisi ile osteoblastlardan salınır, osteoklast öncüllerinde ve osteoklastlarda bulunan reseptörlerine bağlanır, sonuç olarak hücre sayısı ve işlevleri artar ve kemik yıkımı ile serum PO_4^{-3} 'ı yükselir [22, 38].

PTH ayrıca renal proksimal tübül hücrelerine etki ederek 25-hidroksi vitamin D3 1α -hidroksilaz enziminin ekspresyonunu artırarak aktif vitamin D3'ün üretiminin artmasına ve dolaylı olarak bağırsakta PO_4^{-3} emiliminin artmasına neden olur [39].

Tablo 2.1: Fosfat dengesinin düzenlenmesi [40].

	Sentez uyarıcıları	Bağırsak emilimi	Böbrek reabsorbsiyon	1,25(OH) ₂ D3
PTH	Hipokalsemi Hiperfosfatemi Düşük 1,25 (OH) ₂ D3	Bağırsaktan P emilimini, 1,25 (OH) ₂ D3 üzerinden dolaylı olarak artırır.	NPT2a downregulasyonu ile böbrek tübüllerinde P taşınmasını baskılar.	1- α hidroksilaz aktive ederek 1,25 (OH) ₂ D3 sentezini uyarır.
FGF23	Hiperfosfatemi Diyetle P alımı 1,25(OH) ₂ D3	1,25(OH) ₂ D3 ve NPT2b'yi baskılayarak bağırsak P emilimini inhibe eder.	NPT2a ve NPT2c downregulasyonu ile böbrek tübüllerinde P taşınmasını baskılar.	24-hidroksilazı aktive ederek 1,25(OH) ₂ D3 yıkımını artırır.
1,25(OH)₂D3	Hipokalsemi Hipofosfatemi PTH	NPT2b'yi upregüle ederek bağırsaktan P emilimini uyarır.	Böbrekte P reabsorbsiyonunu uyarır	

2.2.4.3 FGF23 ve Fosfat Dengesindeki Etkileri

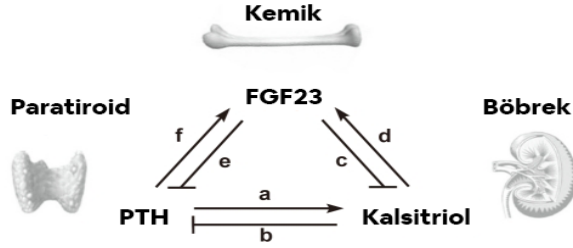
Fosfatoninler, PO_4^{-3} homeostazının düzenlenmesinde yeni adaylar olarak ortaya çıkan bir protein grubudur. Fosfatonin ailesinden olan FGF23, osteoblastlar ve osteositler tarafından üretilen 251 amino asitlik bir peptid hormonudur [41]. Hormon olarak tanımlanabilecek kriterleri karşılar ve normal fizyolojik koşullar altında, esas etkisi PO_4^{-3} metabolizması ve PO_4^{-3} homeostazının korunması üzerindedir.

FGF23'ün ana kaynakları ağırlıklı olarak iskeletteki osteositler ve daha az ölçüde osteoblast soyunun çeşitli hücreleridir. FGF23 proksimal tübül hücrelerindeki Na^+ PO_4^{-3} ko-transporterları olan NaPi-IIa ve NaPi-IIc'nin ekspresyonunu azaltarak hipofosfatemiye indükler, renal PO_4^{-3} atılımının artırır [42].

FGF23 böbrek proksimal tübül hücrelerinde, kalsitriol sentezinin ana enzimi olan 1 α -hidroksilazın transkripsiyonunu inhibe ederek kalsitriol üretimini azaltır ve kalsitriol yıkımının ana enzimi olan 24-hidroksilazın transkripsiyonunu aktive ederek kalsitriol yıkımını artırır. Serum kalsitriol miktarının düşüşüne bağlı olarak bağırsak PO_4^{-3} emilimi azalır. Kalsitriol ise FGF23'ün yapımını uyarır ve dolayısıyla kendi üretimini baskıladığı bir negatif geri besleme mekanizması yaratır [43].

Serum PO_4^{-3} 'teki artış, yüksek kalsitriol seviyelerinde olduğu gibi FGF23 sekresyonu üzerinde doğrudan uyarıcı bir etkiye sahiptir. FGF23 ayrıca PTH üretimini ve salgılanmasını da baskılar.

PO_4^{-3} homeostazı açısından FGF23, kalsitriol ve PTH arasındaki etkileşimler oldukça karmaşıktır. FGF23, kalsitriol ve PTH üretimini baskılar, kalsitriol, FGF23'ü uyarır ve PTH'yi baskılar ve PTH, kalsitriol üretimini uyarır (Tablo 2.1) (Şekil 2.7). PTH'nin FGF23 üretimini doğrudan mı yoksa artan kalsitriol üretimiyle mi dolaylı olarak uyardığı tam olarak açık değildir [19].



Şekil 2.7: Fosfat dengesinin endokrin düzenlenmesi [44]'den yeniden çizildi. (a) PTH böbrekte kalsitriol sentezini artırır. (b) Kalsitriol ise negatif geribildirim ile PTH sentezini baskılar. (c) FGF23 kemikten salgılanır ve böbreğe etki ederek kalsitriol sentezini baskılar. (d) Kalsitriol kemikte FGF23 ekspresyonunu arttırdığından, FGF23 ve kalsitriol arasında negatif geri besleme döngüsü vardır. (e) FGF23 ayrıca paratiroide etki ederek PTH sentezini baskılar. (f) PTH, FGF23 sentezini arttırdığından, PTH ve FGF23 arasında başka bir negatif geri besleme döngüsü vardır.

Tablo 2.2: Fosfat dengesini düzenleyen hormonlar ile fosfor ko-transporterları arasındaki etkileşimler [22].

	Bağırsak Ko-transporterları	Böbrek Ko-transporterları/ VD_3 metabolizması	Paratiroid	Kemik
Yüksek diyet Fosfatı	NaPi-IIb ↓ PiT-1 ↓↔ PiT-2 ↓	NaPi-IIa ↓ NaPi-IIc ↓ PiT-2 ↓ $1,25(OH)_2VD_3$ ↓	PTH ↑	FGF23 ↑
$1,25(OH)_2VD_3$	NaPi-IIb ↑	$1,25(OH)_2VD_3$ ↓	PTH ↓	FGF23 ↑
PTH	$1,25(OH)_2VD_3$ aracılı dolaylı etki	NaPi-IIa ↓ NaPi-IIc ↓ PiT-2 ↓ $1,25(OH)_2VD_3$ ↑	PTH ↓	FGF23 ↑
FGF23	$1,25(OH)_2VD_3$ aracılı dolaylı etki	NaPi-IIa ↓ NaPi-IIc ↓ PiT-2 ↓ $1,25(OH)_2VD_3$ ↓	PTH ↓	

2.3 Hiperfosfatemi

Erişkinlerde normal plazma PO_4^{-3} konsantrasyonu 2,5-4,5 mg/dL aralığındadır ve erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksektir. Çocuklarda normal aralık 4-7 mg/dL'dir. Erişkinlerde serum PO_4^{-3} konsantrasyonunun 4,5 mg/dL üzerinde olması hiperfosfatemi olarak tanımlanır ve 6,25 mg/dL üzerindeki fosfatemi şiddetli hiperfosfatemi olarak kabul edilir [45].

Hiperfosfateminin klinik belirtileri hipokalsemi ve tetanidir. Kronik hiperfosfatemi genellikle asemptomatiktir ancak yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olabilir. Yumuşak doku kalsifikasyonunun yanı sıra özellikle kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda vasküler kalsifikasyona ve sol ventrikül hipertrofisine neden olabilir [45].

Hiperfosfatemi nedenleri iki başlık altında toplanabilir: PO_4^{-3} yükünde bir artış ve PO_4^{-3} atılımında azalma.

PO_4^{-3} yükündeki artış endojen veya eksojen kaynaklıdır. Böbrek PO_4^{-3} atılımında azalma ise glomerüler filtrasyonda azalma veya tübüler geri emilimde artma sonucunda gelişir.

Endojen PO_4^{-3} kaynakları, PO_4^{-3} 'ün hücre içi alandan hücre dışı alana hareket etmesi (transselüler kayma), ayrıca aşırı kemik rezorpsiyonu veya kemik mineralizasyonundaki kusurları içerir.

2.3.1 Hiperfosfatemi Nedenleri

Hiperfosfatemi akut veya kronik olarak gelişebilir.

2.3.1.1 Akut Hiperfosfatemi

Akut böbrek hasarı, artmış bağırsak emilimi veya transselüler geçişe bağlı olarak akut hiperfosfatemi gelişebilir.

Akut Böbrek Hastalığı

Akut hiperfosfateminin en yaygın nedeni akut böbrek hasarıdır. Sağlıklı nefronların sayısındaki akut azalma sonucu PO_4^{-3} atılımı azalır [40].

Artan Bağırsak Emilimi

Çok yüksek PO_4^{-3} alımları, yüksek dozda PO_4^{-3} yutulması, D vitamini intoksikasyonu, yüksek dozda PO_4^{-3} takviyesi içeren oral laksatifler ve lavmanlar artan PO_4^{-3} emilimiyle hiperfosfatemiyeye neden olabilir [46].

Transsellüler Geçiş

PO_4^{-3} 'ın hücre içinden hücre dışına geçmesi olan transsellüler geçişin nedenleri arasında tümör lizis sendromu, hemoliz, PO_4^{-3} 'ın kas hücrelerinden salındığı rabdomiyoliz, eritrositlerde yoğun hemoliz ve malign hiperpireksi sayılabilir. Bu durumlarda hücreler parçalanır, hücre dışına PO_4^{-3} salınımına yol açarak hiperfosfatemiyeye neden olur [46].

2.3.1.2 Kronik Hiperfosfatemiy

Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm, dolaşımda PTH olmaması veya uygunsuz şekilde düşük konsantrasyonlarda bulunmasıyla karakterize, hipokalsemiye, hiperfosfatemiyeye ve idrarda Ca^{+2} atılımının artmasına neden olan bir hastalıktır. En yaygın nedeni, baş boyun cerrahisi sırasında paratiroid bezlerinin çıkarılması veya yaralanmasıdır [47].

Kronik Böbrek Yetmezliği

2012 yılında *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) tarafından yayınlanan klinik uygulama klavuzunda KBH'nin tanımı ve evreleri güncellenmiştir. Bu tanıma göre KBH kısaca; üç ay ya da daha uzun süre, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) $60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ 'den az olması ve/veya böbreğin üç ay ya da daha uzun süren fonksiyonel, histolojik veya fizyolojik hasarı bulunması olarak tanımlanır [48].

KBH, KDIGO sınıflandırmasında GFH'ye göre beş evreye ayrılmıştır. 5. evre KBH, böbrek yetmezliği olarak adlandırılmıştır [49].

KBY kronik hiperfosfateminin en yaygın nedenidir. Hiperfosfatemiy, KBH sürecinde oldukça geç, genellikle 4. evre ve sonrasında ortaya çıkar ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Böbrek fonksiyonundaki bir düşüş, renal proksimal tübüler hücrelerde 1- α -hidroksilaz aktivitesinde azalmaya ve bunun sonucunda serum kalsitriol seviyelerinde düşüşe neden olur. Azalmış kalsitriol seviyeleri bağırsak Ca^{+2} ve PO_4^{-3} emiliminde

azalmayla sonuçlanır. Düşük kalsitriol ve düşük serum Ca^{+2} düzeyleri birlikte, paratiroid dokusunu PTH üretmek ve salgılamak için sinerjistik olarak uyarır [50].

KBH'nin erken evrelerinde, PO_4^{-3} 'daki artışı telafi etmek için, PO_4^{-3} veya PTH düzeylerindeki artışlardan daha önce FGF23'de bir artış meydana gelir. Sağlıklı nefronların kaybı PO_4^{-3} atılımını bozar ancak PTH, FGF23 ve yüksek serum PO_4^{-3} seviyelerinin idrarla PO_4^{-3} atılımını artırması ile serum PO_4^{-3} seviyeleri düşürülmeye çalışılır. PTH ve FGF23'ün tübüler etkileri, sürekli nefron kaybı karşısında serum PO_4^{-3} seviyelerini koruyamaz. Serum PO_4^{-3} seviyelerindeki artış kalsitriol seviyelerini daha fazla baskılar ve PTH'yi daha fazla stimüle eder [51].

Hipokalsemi veya hiperfosfateminin uzun süre seyretmesi sonucu sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Kemiklerde yeniden şekillenme ve mineralizasyon bozuklukları ortaya çıkar. Kemik yeniden şekillenme hızının artması sonucu osteoblastik aktiviteler geride kalır ve osteoblast aracılı osteoklast aktivasyonu ile kemik yıkımı baskın hale gelir ve hiperfosfatemi tablosuna katkıda bulunur [51]. Bu nedenle hiperfosfatemide PO_4^{-3} deposu olarak hareket etmesi beklenen iskeletin PO_4^{-3} deposu işlevi KBH'de etkisiz hale gelir. PO_4^{-3} seviyelerinin düşürülmesi için yeni PO_4^{-3} depolarının kurulması gerekir. Bu yeni depo, damarlar da dahil olmak üzere yumuşak doku organlarıdır. Sonuç olarak Ca^{+2} ve fosfor damarlarda, yumuşak dokularda, periartiküler alanlarda, kalp, akciğer, böbrek, kas, mide gibi viseral organlarda metastatik kalsifikasyon gelişmesine neden olur [50].

2.4 Böbrek

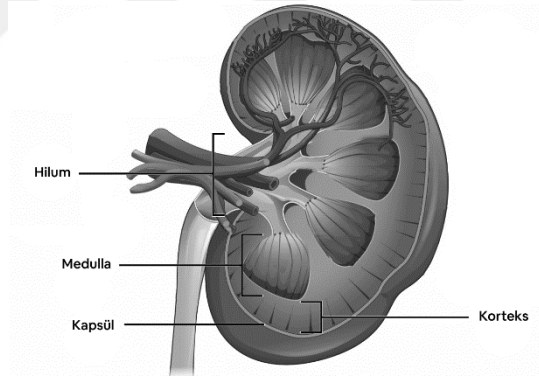
Böbrekler, normal vücut fonksiyonlarını sürdürmede hayati önem taşıyan karmaşık organlardır. Böbreğin birincil işlevi, doku ve hücre metabolizması için dengeli bir ortam sağlamak için vücudun sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesini düzenlemektir. Bu yaşamı sürdürme işlevini, sıvı ve elektrolit taşınmasını dengeleyerek, metabolik atık ürünleri idrarla atıp kandan uzaklaştırarak, besinleri koruyarak ve vücuttaki asit-baz dengesini düzenleyerek gerçekleştirilir [52].

2.4.1 Böbrek Anatomisi

Böbrekler omurganın iki yanında, arka karın duvarı ile pariyetal periton arasında, retroperitoneal boşlukta bulunur. Kaslar, yağ doku ve kaburgalar tarafından korunurlar. Her bir böbrek erkeklerde 125-175 gr, kadınlarda 115-155 gr ağırlığındadır. Yaklaşık 11-14 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 4 cm kalınlığındadırlar. Kendilerini korumaya yardımcı olan yoğun, düzensiz bağ dokusundan oluşan fibröz bir kapsülle örtülüdürler. Bu kapsül, renal yağ yastığı adı verilen şok emici bir yağ dokusu tabakası ile kaplıdır [52].

Böbreğin önden bir kesiti alındığında üç anatomik bölüm görülür: korteks, medulla ve pelvis (hilum) (Şekil 2.8).

Korteks, medulla ile dış kapsül arasındaki boşluktur. Renal medulla, böbreğin kandaki sıvıyı filtreleyen ana fonksiyonel bileşeni olan nefron uzunluğunun çoğunu içerir. Hilum damar, sinir, lenfatikler ve üreterlerin böbreğe giriş çıkış bölgesidir.



Şekil 2.8: Böbrek anatomisi [53].

Korteks

Böbrekler, fasya (bağ dokusu) ve böbrek kapsülü ile de kaplanmış bir doku tabakası olan renal korteks ile çevrilidir. Renal korteks, medullanın renal piramitleri içinde, böbreğin daha derinlerinde yer alan nefronların (böbreğin işlevsel birimi) varlığından dolayı granüler bir dokudur. Korteks, böbrek nefronlarını kanlandırmak için böbrek arter ve veninden gelen arterioller ve venüllerin yanı sıra glomerüler kılcal damarlar

için bir boşluk sağlar. Yeni eritrositlerin sentezi için gerekli bir hormon olan eritropotein de böbrek korteksinde üretilir [52].

Medulla

Medulla, böbrek parankiminin iç bölgesidir. Medulla, yoğun bir nefron ağı içeren üçgen yapılar olan renal piramitler adı verilen çok sayıda piramidal doku kütesinden oluşur. Her nefronun bir ucunda, böbreğin korteksinde, Bowman kapsülü adı verilen fincan şeklinde bir yapı bulunur [52].

Pelvis

Renal pelvis hilumu içerir. Hilum, kan damarlarının ve sinirlerin böbreğe girip çıktığı fasulye şeklindeki içbükey kısımdır; aynı zamanda üreterler için çıkış noktasıdır [52].

2.4.2 Böbrek Fizyolojisi

Nefron

Nefron böbreğin en küçük işlevsel birimidir. Kanı filtreler, kandaki elektrolit ve sıvı dengesini düzenler.

Glomerül

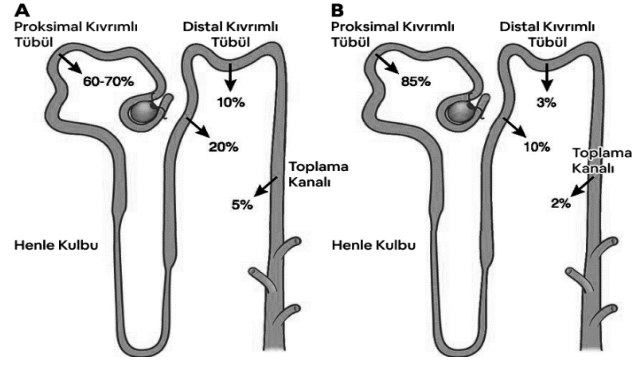
Glomerül, kanlanmasını renal dolaşımın afferent arteriolünden alan kılcal bir demettir. Burada sıvı ve elektrolitler kandan filtrelenir ve Bowman kapsülünün oluşturduğu boşluğa girer.

Jukstaglomerüler aparat (JGA) olarak bilinen bir grup özel hücre, afferent arteriyol çevresinde yer alır. JGA, çeşitli uyarılardan dolayı renin adı verilen bir enzim salgılar ve kan hacmi dengesinde yer alır [53].

Bowman kapsülü, glomerulusu çevreler. Viseral ve parietal katmanlardan oluşur. Viseral tabaka, sadece sıvıların, glukoz gibi küçük moleküllerin ve Na^+ gibi iyonların nefrona geçmesine izin verir. Normal şartlar altında eritrositler ve serum albüminleri gibi büyük proteinler glomerülden geçemez [53].

Proksimal Kıvrımlı Tübül

Proksimal tübül, su geri emiliminin ilk bölgesi, su ve tuz geri emiliminin en çok gerçekleştiği yerdir. Nefrondaki suyun yaklaşık 2/3'ü ve nefrondaki glukozun %100'ü, proksimal kıvrımlı tübülde Na^+ bağımlı ko-transport ile yeniden emilir (Şekil 2.9) [53].



Şekil 2.9: Nefronun yapısı. A- Ca²⁺ tübüler reabsorbsiyonu, B- Fosfor tübüler reabsorbsiyonu [25].

Henle Kulbu

Henle kulbu, inen bir kol ve çıkan bir koldan oluşan U şeklinde bir tüptür. İnen kol suya karşı oldukça geçirgendir ancak iyonlara karşı tamamen geçirimsizdir, bu da büyük miktarda suyun yeniden emilmesine neden olur. Buna karşılık, Henle kulbunun yükselen kolu suya karşı geçirgen değildir, ancak iyonlara karşı oldukça geçirgendir [53].

Distal Kıvrımlı Tübül ve Toplama Kanalı

Distal kıvrımlı tübül ve toplama kanalı, nefrondaki son geri emilim bölgesidir. İyonlar için geçirgendir ancak nefronun diğer bileşenlerinden farklı olarak, su geçirgenliği, kan ozmolaritesinin, hacminin, basıncının ve pH'nın karmaşık düzenlenmesini sağlamak anti-diüretik hormon uyarısına bağlı olarak değişir [54].

2.4.3 Böbreğin Endokrin Fonksiyonları

Böbrek, sadece kan basıncını ve vücut sıvı homeostazını düzenleyerek ve atıkları temizleyerek değil, aynı zamanda büyük bir endokrin organ olarak da hareket ederek yaşamın sağlıklı bir şekilde sürdürülmesinde önemli bir rol oynar [55]. Bu görevini; endokrin düzenlemede ya çeşitli hormonları salgılayarak ya da dolaşımda mevcut olan diğer hormonların ve peptidlerin yıkımını sağlayarak yerine getirir.

Böbrek, güçlü bir baskılayıcı hormon olan, anjiyotensin üretimine yol açan ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) anahtar bir enzimi olan “renin” salgılar. Renin dışında kemik iliği tarafından eritrosit (RBC) oluşumu için gerekli bir peptid

hormon olan “eritropoietinin (EPO)” ve Ca^{+2} homeostazı için gerekli olan kalsitriolün birincil yapım yeri böbrektir [55].

Ek olarak, böbrek birçok hormon için önemli bir endokrin hedef organ görevi görür, böylece hücre dışı sıvı hacmini, elektrolit dengesini, asit-baz dengesini ve kan basıncını kontrol eder. Kemik ve mineral metabolizmasının düzenlenmesinde görevi olan PTH ve kalsitoninin hedef organları arasında böbrekler çok önemli bir yer tutar.

2.4.3.1 Renin

Aspartil proteaz enzim ailesinin bir üyesi olan reninin, kan basıncı ve diğer çeşitli fizyolojik fonksiyonların kontrolünde merkezi bir etkisi vardır. Renin, vücudun Na^+ dengesi, vücut sıvı hacimleri ve kan basıncının en güçlü düzenleyicilerinden biri olan Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ana düzenleyicisidir [56].

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron (RAAS) sistemi

RAAS, vücudun Na^+ dengesi, vücut sıvı hacimleri ve kan basıncının en güçlü düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Sistem esas olarak renin, anjiyotensin II ve aldosterondan oluşur.

Klasik RAAS, reninin renal afferent arteriyolün JG hücreleri tarafından sentezi ile başlar. Renin, tek bir gen tarafından kodlanır ve pre-pro-renin olarak sentezlenir. JG hücresi endoplazmik retikulumu ve golgisinde önce prorenine ve daha sonra aktif renine dönüştürülerek veziküllerde depolanır [57].

Renin, üç faktörden birine yanıt olarak salınır: Distal kıvrımlı tübüle Na^+ iletiminin azalması. Afferent arteriyoldeki azalmış perfüzyon basıncı. JGA'nın β 1 adreno-reseptörleri yoluyla sempatik uyarımı.

Renin kana salındıktan sonra anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensinojen karaciğerde üretilen ve serumda bulunan, renin tarafından anjiyotensin I oluşturmak üzere parçalanmış bir öncü proteindir. Anjiyotensin I daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Bu dönüşüm esas olarak ACE'nin vasküler endotelial hücreler tarafından üretildiği akciğerlerde meydana gelir [58].

Anjiyotensin II, tip I reseptör (AT1) ve tip II reseptör'e (AT2) bağlanarak etkilerini gösterir. Anjiyotensin II, reseptörleri birçok dokuda bulunmasına rağmen esas olarak

böbrek, adrenal korteks, arteriyoller ve beyine etki ederek RAAS'ın ana düzenleyici etkilerini ortaya çıkarır [59].

Anjiyotensin II, böbreklere doğrudan etki ile afferent ve efferent arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olur. Proksimal tübüllerde Na^+ ve su geri emilimini artırarak kan hacmini artırıcı etki gösterir [60].

Anjiyotensin II, adrenal kortekse etki ederek aldosteron salınımını uyarır. Aldosteron birçok dokuya etki eden adrenal steroid bir hormondur. Başlıca etkisi böbrek toplayıcı kanallarından Na^+ geri emilimini artırmaktır. Ekstrasellüler Na^+ miktarı artar ve buna bağlı olarak su tutulumu artacağından uzun dönemde arter basıncı artar [61].

Anjiyotensin II, beyne etki eder. İlk olarak, hipotalamusa bağlanır, susuzluğu uyarır ve su alımını artırır. İkincisi, arka hipofiz tarafından antidiüretik hormonun (ADH veya vazopressin) salınımını uyarır. ADH böbreklerin distal kıvrımlı tübüllerinin ve toplayıcı tübüllerin suya geçirgenliğini artırır. Böylece su geri emilimini artırarak idrarın yoğunlaşmasını sağlar. ADH ayrıca, adından da anlaşılacağı üzere vasküler düz kasların kasılmasına, arteriyollerin daralmasına ve periferik vazokonstriksiyona neden olur [62].

2.4.3.2 Eritropoietin

EPO, kemik iliğinde eritrosit progenitör hücrelerine etki ederek eritroid serinin öncü hücrelerini çoğaltan aynı zamanda farklılaşmalarını uyararak eritrosit üretimini artıran, hematopoietik bir hormondur. EPO yalnızca eritrosit öncü hücrelerine özgüdür, diğer öncü hücrelere etkisi çok düşüktür [63].

Eritrositler, yaklaşık 120 günlük sınırlı bir ömre sahip yenilenebilir kan hücreleridir. Eritrositlerin protein içerikleri yaklaşık %95 hemoglobinden oluşur. Hemoglobin, oksijeni bağlayan tetramerik küresel bir proteindir ve esas olarak oksijeni akciğerlerden dokulara taşır [64]. Eritrositlerin ortalama ömrü 100-120 gündür. Daha sonra makrofajlar tarafından kemik iliğinde ve muhtemelen dalak ve karaciğerde fagosite edilirler. Kemik iliği bu kaybı dengelemek için her saniye yaklaşık 2,5 milyon retikülosit üretir. EPO eksikliği anemi ile sonuçlanır [65].

İnsan vücudunda EPO'nun birincil üretim yeri böbrek korteksinin peritübüler hücreleridir ancak fetusda esas üretim yeri karaciğerdir. EPO, dolaşımdaki eritrosit sayısını doğrudan kontrol etmez. EPO sentezinde esas uyarıcı koşul hipoksidir [63].

EPO sentezini uyaran koşulları şu şekilde özetleyebiliriz;

Kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalma; Hemoglobin konsantrasyonunda veya hematokrit seviyelerindeki azalmalar sonucu, diğer bir değişle anemik koşullarda kanın oksijen taşıma kapasitesi düşer ve buna bağlı olarak EPO üretimi katlanarak artar [66].

Parsiyel arteryel oksijen basıncının (PaO_2) düşmesi; Solunumsal O_2 basıncının düşmesi durumunda PaO_2 düşer ve dokulara giden oksijen miktarı azalır. Bu durum EPO'nun yükselmesine neden olur. Yüksek rakımda yaşayanların hemoglobin seviyelerinin yüksek olması bu nedenledir [67].

Kan oksijen afinitesinin artması; Kanın oksijen afinitesindeki artış EPO üretiminin artmasına neden olur [67].

Böbrek kan akımının azalması; Böbrek kan akımının azalması organın oksijenlenmesinin bozulmasına dolayısı ile hipoksiye neden olur. Buna bağlı olarak EPO üretimi artar [65].

EPO üretiminin uyarılması, eritrosit üretimini artırır. Artan eritrosit sayısı, dokulara oksijen iletimini arttırmak için kanın oksijen taşıma kapasitesini arttırır. Bu nedenle, EPO'nun birincil işlevi, eritrosit üretimi yoluyla oksijen dağıtımını düzenlemektir.

2.4.3.3 Kalsitriol

Steroid yapıda bir hormon olan kalsitriolün fizyolojik görevlerini, doku ve organlarda reseptör düzeyindeki etkisine göre iki başlıkta toplayabiliriz. Kalsitriol diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya nükleer reseptörler üzerinden gen transkripsiyonunu uyararak (genomik etki) saatler-günler içinde gerçekleşen doğrudan etki ile ya da daha hızlı gerçekleşen, gen transkripsiyonu dışında (genomik olmayan etki veya klasik etkiler) mekanizmalar ile etki eder.

Kalsitriol genomik olmayan yolla, membran ilişkili hızlı yanıt steroid bağlayan proteine (MARRS) veya membran ile ilişkili vitamin D reseptörü (VDR)'ne (mVDR) bağlanmaktadır. Bu bağlanma üzerinden Ca^{+2} , klorür (Cl^-) gibi iyonların membran

geçişini değiştirerek veya protein kinaz C (PKC), fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K), mitojen aktive edici protein kinaz (MAP Kinaz), Ca^{+2} /kalmoduline bağımlı protein kinaz II (CaMKII) ve fosfolipaz A2 (PLA2) gibi ikincil haberciler üzerinden etki eder [68].

Genomik yolak da ise kalsitriol, bir nükleer reseptör olan VDR ye bağlanır, bir dizi reaksiyon sonucu oluşan reseptör-kalsitriol yapısı DNA üzerinde ilgili genine bağlanarak ekspresyonu uyarır veya baskılar [68]

Kalsitriolün klasik etkileri

Kalsitriolün iyi bilinen klasik işlevleri bağırsak, böbrek ve kemik üzerine etki ederek plazma iyonize Ca^{+2} -fosfor dengesini sağlamak ayrıca kemik mineralizasyonunu düzenlemektir.

Kalsitriol bağırsak etkisi

Kalsitriol diyetle alınan Ca^{+2} 'un bağırsaktan emilimini uyarır. Bu emilim diyetteki Ca^{+2} miktarına, bağırsak çözünürlüğüne ve bağırsak emilim kapasitesine bağlı olarak ayarlanır [69].

Ca^{+2} bağırsaktan transselüler ve paraselüler olarak iki farklı mekanizma ile emilir. Duodenumda baskın olan transselüler yolda Ca^{+2} enterosit membranlarından Ca^{+2} kanalları ile hücre içine alınır, hücre içinde Ca^{+2} taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınır ve bazolateral membrandan Ca^{+2} pompaları ile enerji harcanarak hücre dışına taşınır. Paraselüler yolda ise Ca^{+2} hücrelerarası sıkı bağlantılardan kendi gradiyenti yönünde pasif difüzyonla taşınır. Doyurulabilir bir süreçtir [69]. Paraselüler Ca^{+2} emilimi büyük ölçüde lümen Ca^{+2} konsantrasyonları ile interstisyel Ca^{+2} konsantrasyonları arasındaki gradyana bağlıdır. Bu nedenle, duodenum ve üst jejunumda ileumdan daha hızlıdır, ancak ileumdaki geçiş süresi çok daha uzun olduğundan, Ca^{+2} emiliminin çoğunun gerçekleştiği yer ileumdur [70].

Kalsitriol böbrek etkisi

Böbrekler, Ca^{+2} homeostazının ana düzenleyicisidir. Plazma Ca^{+2} 'unun yaklaşık %50'si (iyonize ve kompleks Ca^{+2} ; proteine bağlı Ca^{+2} hariç, ultrafiltrelenebilir kısım) renal glomerülden serbestçe süzülür ve süzölmüş Ca^{+2} 'un %99'u renal tübüller boyunca geri emilir. Ortalama bir diyetle yetişkin bir kişide nihai idrarda atılan Ca^{+2}

günde yaklaşık 200 mg'dır. Kalsitriol böbrek distal tübüllerinden Ca^{+2} geri Emilimini uyarır [71].

Glomerül tarafından filtrelenen Ca^{+2} 'un yaklaşık %60-70'i proksimal tübüllerde, %15'i henle kulbunun çıkan kalın kolunda geri emilir. Proksimal tübül ve henle kulbundaki geri Emilim hormondan bağımsız ve pasif olarak paraselüler taşıma ile gerçekleşir. Distal kıvrımlı tübülde filtrelenmiş Ca^{+2} 'un sadece %10-15'i Emilmesine rağmen, bunlar Ca^{+2} atılımının PTH ve kalsitriol ile hassas düzenlemesinin meydana geldiği ana bölgelerdir. Distal tübülde Ca^{+2} 'un lümen konsantrasyonu plazmaninkinden daha düşüktür. Bu nedenle Ca^{+2} 'un distal tübülde geri Emilimi enerji gerektiren transselüler taşıma ile gerçekleşir [72].

Kalsitriol kemik etkisi

Kalsitriol kemiğe doğrudan etki ile osteoklastların sayısını ve aktivitesini artırarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyararak serum Ca^{+2} seviyelerini yükseltir.

Kalsitriolün klasik olmayan etkileri

Kalsitriolün klasik olmayan etkilerini, endokrin etkileri, bağışıklık sistemi etkileri ve hücresel çoğalma ve farklılaşmanın düzenlenmesi başlıkları altında toplayabiliriz.

Kalsitriolün endokrin etkileri

Kalsitriol, PTH sentezini ve salgılanmasını inhibe eder ve paratiroid bezinin proliferasyonunu engeller. FGF23 üretimini uyarır [36].

Kalsitriolün bağışıklık sistemi etkileri

Kalsitriol, makrofajların farklılaşmalarını, fagositik kapasitelerini ve antimikrobiyal aktivitelerini artırır. Monositlerin proliferasyonunu inhibe eder ve monositlerin makrofajlara farklılaşmasını uyarır. Ayrıca IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF- α 'nın ekspresyonunu ve B hücre farklılaşmasını ve antikor üretimini baskılar [73].

Kalsitriolün hücre çoğalması etkileri

Kalsitriolün hücre çoğalmasını, anjiyogenezi, invazyonu inhibe ettiğini, farklılaşmayı ve apoptozu desteklediğini gösteren *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar vardır [74].

2.4.3.4 Kalsitonin

Kalsitonin, tiroit bezinin parafoliküler (C-hücreleri) tarafından hiperkalsemiye yanıt olarak salgılanan 32 amino asitlik peptid yapıda bir hormondur. C hücreleri, sentezledikleri kalsitonini sitoplazmik salgı granüllerinde bol miktarda depolar. Kalsitonin, yüksek Ca^{+2} 'lu bir öğüne yanıt olarak, genellikle plazma Ca^{+2} 'unda önemli bir artış saptanmadan önce artar [75].

Kalsitonin salınımının ana uyararı plazma Ca^{+2} seviyesindeki artıştır. C hücrelerinin membranlarında, paratiroid esas hücreleriyle aynı Ca^{+2} 'a duyarlı CaSR'leri vardır. Kalsitonin salınımı PTH'ye benzer şekilde, CaSR tarafından değiştirilir. Ancak CaSR'nin aktivasyonu PTH salınımını baskımlarken, kalsitonin salınımını uyarır. Kalsitriol PTH'de olduğu gibi, kalsitonin gen transkripsiyonunu da baskılar [76].

Kalsitonin, kemik ve böbreklere etki ederek plazma Ca^{+2} seviyesini düşürür. Hızlı etki ile kemiklerde, osteoklastların kemik yıkımı etkisini geçici olarak inhibe eder daha uzun etki ile osteoklast hücre çoğalmasını baskılar. PTH ve kalsitoninin kemik yıkımına etkileri zıttır, ancak fosforun renal tübüler geri emilimini azaltmada sinerjisttir. Kalsitoninin Ca^{+2} 'un böbrek tübüllerinde ve barsakta tutulması üzerine etkileri de yine PTH etkilerine zıttır [76].

Kalsitonin ve PTH birlikte hareket ederek, hücre dışı sıvılardaki Ca^{+2} konsantrasyonunu dar aralıkta tutmak için ikili bir negatif geri besleme kontrol mekanizması sağlar. PTH, normal koşullarda Ca^{+2} seviyesinin dakika dakika düzenlenmesinde rol oynayan ana faktördür. Kalsitonin, yemek sonrası Ca^{+2} emilimi sırasında hiperkalsemi gelişimini önlemek ve hamilelikte kemiklerden aşırı Ca^{+2} ve fosfor kaybını önlemek için bir “acil durum” hormonu olarak işlev görür [76].

2.5 Hiperfosfatemi Tedavi Protokolleri

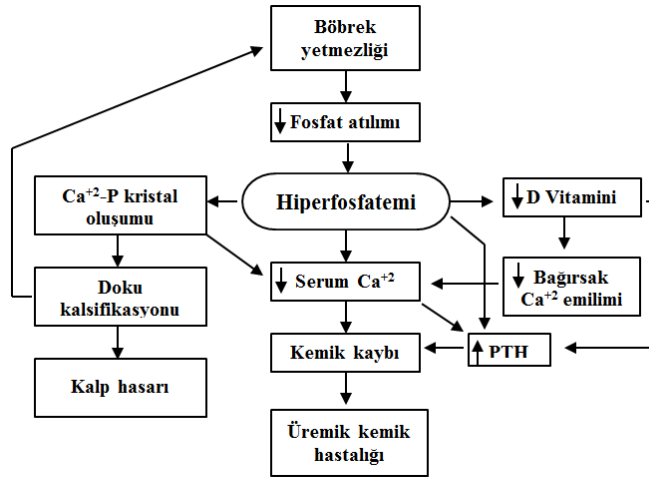
Hiperfosfatemi tek başına genellikle klinik belirti göstermez, kronik hiperfosfatemi farklı mekanizmalar ile hipokalsemiye neden olur. Hiperfosfatemide ortaya çıkan belirtiler, yüksek serum PO_4^{-3} 'ına bağlı oluşan hipokalseminin etkileridir [13].

Hiperfosfatemi farklı nedenlerle gelişebilir ancak en sık ve en kötü sonuçları olan nedeni KBY'dir [77].

Hiperfosfateminin farklı patolojik sonuçları bulunmaktadır, bunların en önemlileri sekonder hiperparatiroidizm, üremik kemik hastalığı, damar ve yumuşak doku kalsifikasyonlarıdır (Şekil 2.10) [2].

Yüksek PO_4^{3-} seviyeleri aşağıdaki etkiler ile serum PTH seviyelerinde artışa, serum Ca^{+2} ve kalsitriol seviyelerinde azalmaya neden olur.

Hiperfosfatemide, kalsitriol sentezinin düzenleyici enzimi olan 1- α -hidroksilaz yüksek PO_4^{3-} etkisi ile inhibe olur ve serum kalsitriol seviyeleri azalır. Düşük kalsitriol seviyelerine bağlı olarak hipokalsemi gelişir. Kalsitriol aynı zamanda PTH sentezinin ana inhibitörüdür ve kalsitriolün serum seviyesindeki azalış PTH sentezinde artışla sonuçlanır. PO_4^{3-} paratiroid hücrelerine doğrudan etkileyerek PTH sentezini artırır (Şekil 2.10) [78, 79].



Şekil 2.10: Kronik böbrek yetmezliğinde hiperfosfateminin gelişimi ve sonuçları [2].

Kronik hiperfosfatemide serum iyonize Ca^{+2} 'u PO_4^{3-} ile birleşerek damarlara ve yumuşak dokulara kalsiyum fosfat kristalleri olarak çöker ve serum Ca^{+2} 'u azalır. Kalsifikasyonlar genellikle kan damarlarında, kalp kapakçıklarında, miyokarda ve kaslarda meydana gelir [80].

Kronik hiperfosfatemiye eşlik eden hipokalsemi ve azalmış kalsitriol seviyelerine bağlı olarak paratiroid bezleri, PTH üretmek üzere sürekli uyarılır. Bu durum paratiroid hücrelerinde hiperplaziye neden olur. Bu tablo sekonder hiperparatiroidi olarak adlandırılır ve böbrek yetmezliği hastalarında sık görülür [79].

Yüksek PO_4^{-3} , Tip III $\text{Na}^+-\text{PO}_4^{-3}$ kotransporter yoluyla damar düz kas hücresi içine alınır. Artan hücre içi PO_4^{-3} , damar düz kas hücresinde kemik hücresine özgü bir transkripsiyon faktörünü (CBFA1) aktive eder. Bu aktivasyon, damar düz kas hücrelerinin osteoblastlar gibi davranan hücrelere dönüşmesine ve hücrelerde kalsifikasyona neden olur. Damar duvarları kalsifiye ve arteriosklerotik hale gelerek kan basıncının artmasına ve ardından sol ventrikül hipertrofisine yol açar, miyokard enfarktüsü riski artar [80]. Kalp damar sisteminde meydana gelen tüm bu patolojiler, ileri evre KBH’de kalbe bağlı ölüm riskinde artışa neden olur [81].

Mortalite üzerinde negatif etkisi olan hiperfosfateminin tedavisinde birkaç yöntem vardır. Diyetle PO_4^{-3} alımı düşürülür, etkili diyaliz ile PO_4^{-3} uzaklaştırılır ve PO_4^{-3} bağlayıcılar kullanılarak bağırsak PO_4^{-3} emilimi azaltılır.

PO_4^{-3} bağlayıcılar, anyon PO_4^{-3} ’ı aktif bir katyonla değiştirerek bağırsaktan PO_4^{-3} ’ın emilimini azaltır ve dışkıyla atılan emilmeyen bir bileşik oluşturur. PO_4^{-3} bağlayıcılar arasında alüminyum bazlı olanlar, kalsiyum bazlı olanlar ile kalsiyum ve alüminyum içermeyen PO_4^{-3} bağlayıcıları sayılabilir.

Alüminyum bazlı ajanlar en etkili ve en iyi tolere edilenler arasındadır. Ancak, ensefalopati, kemik hastalıkları, mikrositik anemi, demans gibi yan etkilerinden dolayı bu ajanların kullanımı büyük ölçüde terk edilmiştir [8, 82].

Kalsiyum bazlı bağlayıcılar (örn. kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat) etkilidir ve alüminyum bazlı ajanlarla bağlantılı yan etkileri yoktur. Bununla birlikte, KBY hastalarında gözlenen kardiyovasküler mortaliteye önemli bir katkıda bulunan, damarlarda kalsifikasyon gelişimini ağırlaştırabilen pozitif bir kalsiyum dengesine yol açabilirler [8, 9].

Sevelamer, hiperfosfatemiyi kontrol etmenin yanı sıra safra tuzlarını bağlar, bu da serum toplam kolesterolünde ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde önemli bir azalma ile sonuçlanır. Bu etkisinden dolayı sevelamer, yağ ve yağda çözünen vitaminlerin emilimini engelleyebilir [83].

Bu PO_4^{-3} bağlayıcıları dışında magnezyum karbonat, ferrik sitrat, sü kroferrik oksihidroksit gibi PO_4^{-3} bağlayıcıları kullanılmakla birlikte KBY hastalarında hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan diğer bir madde ise tezimizin asıl konusu olan Lantanum Karbonattır.

Lantanum Karbonat

Lantanitler, atom numaraları 57 (Lantanum) ile 71 (Lutetium) arasında olan “nadir toprak” elementleri olarak bilinirler. Kendilerine özgü yapılarından dolayı kendilerine özgü kimyasal, optik ve manyetik özelliklere sahiptirler. Günümüzde özellikle aydınlatma cihazları, lens, lazer, biyomedikal cihaz ve görüntüleme teknikleri, fiber optik ve sabit disk sürücüler gibi birçok yerde kullanılmaktadır [4]. Lantanitlerin elektron kabuklarının özelliklerinden dolayı fiziksel ve kimyasal özellikleri birbirlerine çok benzemektedir. Bu elementlerin biyolojik sistemlerde Ca^{+2} analogları olarak işlev gördüğüne ilişkin çalışmalar bulunmaktadır [4]. Bunların dışında Lantanitlerin, eritrositlerin transmembran iyon transportunu, membran yapı ve fiziksel özelliklerini düzenleyebileceğine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır [4]. Örneğin Seryumun (Ce^{+3}) çözülebilir tuzları (nitrat, asetat, klorür vb.) insanlar tarafından geleneksel olarak anti-emetik, bakteriyostatik, bakteri yok edici, immünomodülatör ve anti-tümör aktiviteleri nedeniyle biyomedikal amaçlar için kullanılmıştır [4].

Lantanit ailesinden olan Lantanum, nadir toprak grubunun en elektropozitif elementidir, bağlanması neredeyse tamamen iyoniktir [3]. Lantanum musluk suyunda (0,0-0,1 ng/mL) deiyonize suda (0,1-0,2 ng/mL) [5] ve çeşitli yiyeceklerde eser miktarlarda, doğal olarak bulunur [5, 84]. pH bağımsız, PO_4^{-3} için afinitesi yüksek olan üç değerlikli bir asit katyonudur [8]. Oksijen içeren anyonlar için güçlü bir “akseptör” dür. Bu nedenle en yaygın biyolojik ligandları, çok sıkı kompleksler oluşturabildiği karboksil ve PO_4^{-3} gruplarıdır [3]. Lantan ve lantan- PO_4^{-3} kompleksinin safra asitleri ile stabilize edilmesine karşı direnci, PO_4^{-3} ’ın gastrointestinal pH aralığı boyunca bağlanmasını ve tutulmasını sağlar [8].

Oral uygulamadan sonra, bu molekül inorganik PO_4^{-3} ile kuvvetli bir çözünmez bağ oluşturur ve dışkı ile atılır. *In vitro* çalışmalar, eklenen fosforun %97’sinden fazlasının (pH=3 ve pH=5), vücuttan atıldığını göstermiştir. Lantanum suda çözünmez ve bağırsak Emilimi (%0,0007 (sıçanlar) ile %0,00005 (köpekler)) canlılar arasında değişen oranlarda son derece düşüktür [9]. Çalışmalar, dışkıda oral lantanum dozunun %99,4’ünün geri kazanıldığını göstermiştir [9]. Bu molekülün sıçanlara intravenöz olarak verilmesi, dışkıda lantanumun %96,9’unun [9], safra kanalı kanüle edilmiş farelere verilen intravenöz dozun ise %86’sının [4] geri kazanılmasını sağlamıştır. Buna göre, lantan atılım yolu büyük oranda safra yoluyla [4, 9]. Bu ürünün PO_4^{-3}

bağlayıcı olarak medikal kullanımı Mart 2004'te İsveç'te onaylanmıştır. ABD'de Ekim 2004'te ve Japonya'da ise Ekim 2008'de onaylanmıştır [9].

Bununla birlikte, bazı çalışmalarda eser miktarda da olsa lantanumun organ ve dokularda biriktiği (intestinal mukoza [4, 10], mide [4, 10], karaciğer [4, 10], böbrek [10] ve kemik [9, 11] vb) bildirilmiştir. Literatürde oral lantanum karbonat uygulaması ile insanlarda progresif lantanum birikiminin dokusal, hücrel ve subelüler dağılımını ve klinik etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur ancak bu çalışmaların çoğu kısa süreli çalışmalar ve vaka sunumlarıdır. Bununla beraber lantanum emilimi, birikimi ve toksisitesi ile ilgili mevcut çalışmalarda büyük oranda kemik, karaciğer ve GİS'e odaklanılmıştır. Literatürde oral lantanum kullanımının, böbreğin endokrin fonksiyonlarına bir etkisinin olup olmadığına dair doğrudan çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasallar Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan kimyasallar ve tedarikçi firmalar.

Kimyasal	Firma
Lantanum Karbonat	Sigma Aldrich/Almanya
Ketamin HCl (Ketasol %10)	Richter Pharma/Avusturya
Ksilazin (Rompun %2)	Bayer/Almanya
İzofluran (Isoflurane USP)	Adeka/Türkiye

3.1.2 Çalışmada Kullanılan Sarf Malzemeleri

Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2: Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri ve tedarikçi firmalar.

Sarf Malzeme	Firma
Şırınga	Beybi/Türkiye
K ₂ EDTA’lı tam kan tüpleri	Becton Dickinson (BD)/ABD
Jelli biyokimya tüpleri	Becton Dickinson (BD)/ ABD
Oral gavaj iğnesi	PetSurgical/ ABD
2 mL santrifüj tüpleri	Isolab/Almanya
Mikropipet ucu	Isolab/Almanya

3.1.3 Çalışmada Kullanılan Kitler

Çalışmada kullanılan kitler Tablo 3.3’de gösterilmiştir.

Tablo 3.3: Çalışmada kullanılan kitler ve tedarikçi firmalar.

Kitler	Firma
Rat Renin (REN) ELISA Kit	Abbkine (KTE100301)/Çin Halk Cumhuriyeti
Rat Parathyroid hormone (PTH) ELISA Kit	Abbkine (KTE100390)/Çin Halk Cumhuriyeti
Rat Erythropoietin (EPO) ELISA	Abbkine (KTE100736)/Çin Halk Cumhuriyeti
Rat 1,25 dihidroksi vitamin D3 ELISA	Abbkine/Çin Halk Cumhuriyeti
Rat Calcitonin ELISA Kit	Abbkine/Çin Halk Cumhuriyeti

3.1.4 Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Çalışmada kullanılan cihazlar Tablo 3.4’de gösterilmiştir.

Tablo 3.4: Çalışmada kullanılan cihazlar ve tedarikçi firmalar.

Cihazlar	Firma
Tam kan sayım cihazı	Diatron/Macaristan
Otoanalizör	Abbott/ ABD
ELISA okuyucu	Thermo Scientific/ ABD
Hassas terazi	Kern ABJ-Sigma Aldrich/Almanya
Terazi	Kern FCB-Sigma Aldrich/Almanya
Santrifüj	Nüve NF1200/Türkiye
Otomatik pipetler	Brand/Almanya
Buzdolabı +4°C	Uğur/Türkiye
Derin dondurucu (-20°C, -80°C)	Uğur/Türkiye Thermo Scientific/ ABD
Distile su cihazı	Sartorius Stedim Biotech/Almanya

3.2 Yöntem

3.2.1 Hayvan Deneyleri

Hayvan deneyleri, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan onay (2019/203 sayılı) alınarak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmada incelenecek hayvan sayısı yapılan güç analizine göre: %95 güven aralığı ve %80 güç için her bir gruba beş hayvan dahil edilerek toplamda 20 hayvan olacak şekilde belirlendi.

Çalışmada, deney hayvanı olarak ağırlıkları 250-300 gr aralığında, üç aylık 20 adet yetişkin erkek *Sprague Dawley* sıçan kullanıldı. Hayvanların erişebildikleri kadar yem ve su imkânıyla, $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ ortam sıcaklığı ve %65-70 nem koşullarında, 12/12 saat aydınlık-karanlık döngüsü altında bakımları sağlandı.

Deney öncesinde sıçanlar aşağıda gösterildiği şekilde rastgele dört gruba ayrıldı:

Grup 1: Kontrol Grubu (n=5)

Grup 2: 500 mg/kg/gün oral Lantanum Karbonat (n=5)

Grup 3: 1000 mg/kg/gün oral Lantanum Karbonat (n=5)

Grup 4: 2000 mg/kg/gün oral Lantanum Karbonat (n=5)

Tartım ve kan alımı: Deneye başlanmadan önce 0. günde tüm sıçanlar tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Deneyin 7, 14, 21 ve 28. günleri işlem tekrarlandı. 0. günde (işlem öncesi) tüm sıçanlardan, kısa süreli gaz anestezisi (İzofluran) altında 1,5 mL tam kan alındı. Kanlar, 2,5 mL'lik enjektör ucuna 26G kahverengi insülin iğne ucu takılarak juguler venden alındı. Alınan tam kanların 0,3 mL si K₂EDTA'lı tüplere ayrıldı, kalan kısmı hızlı pıhtılaştırıcı serum tüplerine aktarıldı. Serum tüpleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serumlar ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 mL'lik mikro tüplere alikotlanıp gerekli parametreler çalışılana kadar -80°C 'de saklandı. K₂EDTA'lı tüplere alınan kanlardan tam kan sayım cihazı (*Abacus Junior Vet Hematology Analyzer*) ile 0. gün tam kan sayımı yapıldı.

Gavaj Uygulaması: Günlük taze olarak dH₂O'da çözünmüş şekilde Lantanum Karbonat (La₂(CO₃)₃·xH₂O / *Lanthanum(III) carbonate hydrate*, Purity 99,9% / CAS: 54451-24-0) gruplara 28 gün boyunca gavaj yoluyla aşağıdaki gibi oral uygulandı.

Grup 1: Kontrol Grubu; dH₂O (1 mL)

Grup 2: 500 mg/kg Lantanum Karbonat + dH₂O (1 mL)

Grup 3: 1000 mg/kg Lantanum Karbonat + dH₂O (1 mL)

Grup 4: 2000 mg/kg Lantanum Karbonat + dH₂O (1 mL)

Anestezi ve Sakrifikasyon; 29. gün tüm gruplar anestezi altında kansızlaştırma ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyon öncesi, bir gece aç bırakılan hayvanlara intraperitoneal (ip) enjeksiyon ile 15 mg/kg ksilazin + 35 mg/kg ketamin anestezisi uygulandı. 29. gün kanları (işlem sonrası) anestezi altında kalpten alındı. Alınan kan örnekleri ikiye ayrıldı; 0,5 mL'si K₂EDTA'lı tüp içerisine alındı. K₂EDTA'lı tüplere alınan kanlardan Deney Hayvanları Laboratuvarında bulunan Abacus Junior Vet Hematology Analyzer cihazında tam kan sayımı yapılarak eritrosit (RBC), hemoglobin (HGB) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ölçüldü.

Kanın diğer kısmı serum tüplerine alınarak, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, serumlar ayrıldı ve alikotlanıp gerekli parametreler çalışılana kadar -80 °C'de saklandı.

3.2.2 Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü ve ELISA Testleri

-80 °C derecede saklanan serumlar, ölçümler yapılmadan bir gece önce -20°C'ye ve sonrasında +4 °C dolaba kaldırılarak yavaş çözünme sağlandı.

Serum örnekleri biyokimya otoanalizöründe çalışıldı. Serumlarda Ca⁺² ve fosfor değerleri ölçüldü.

Serumdaki renin, kalsitonin, PTH, 1,25 dihidroksi vitamin D3 ile EPO düzeyleri ticari olarak satın alınan sıçan ELISA kitleriyle fotometrik olarak ölçülerek hesaplandı.

3.2.3 İstatistik Analizler

Çalışmada incelenecek hayvan sayısı yapılan güç analizine göre: %95 güven aralığı ve %80 güç için her bir gruba beş hayvan dahil edilerek toplamda 20 hayvan olacak şekilde belirlendi.

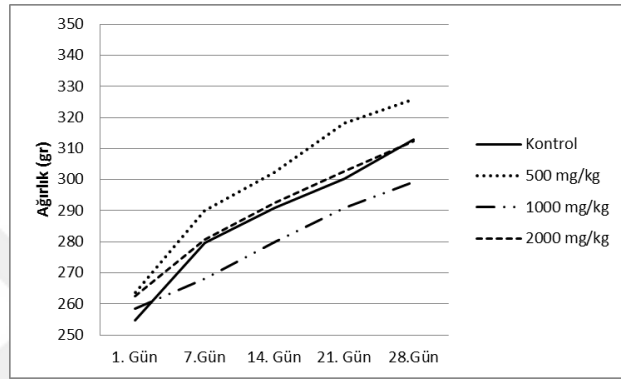
Değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel olarak işlem öncesi ve sonrası olacak şekilde tüm değişkenler için grupların ikili karşılaştırmalarında *Student t-test* kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart hata (SE) olarak gösterilecek $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistik analizler IBM SPSS Statistics 25 programında analiz edilip raporlandı.



4. BULGULAR

4.1 Klinik Seyir

Çalışmaya dahil edilen hayvanların deney süresince gözlemlenen ağırlık değişimleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Gruplar arasında ölçüm süresince görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 4.1: Sıçanların ağırlık değişimleri

4.2 Biyokimyasal Parametrelerin Sonuçları

Kalsiyum

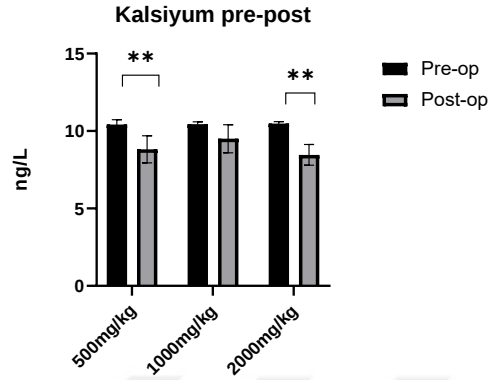
Çalışmaya dahil edilen hayvanların işlem öncesi (pre-op) ve işlem sonrası (post-op) Ca^{+2} değişimleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: İşlem öncesi işlem sonrası Ca^{+2} değişimleri (mg/dL)
(İş. Ön.: İşlem öncesi, İş. Son.: İşlem sonrası).

Sıçan	Kontrol		500 mg/kg Lantanum		1000 mg/kg Lantanum		2000 mg/kg Lantanum	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	10,4	10,6	10,1	9,1	10,3	9,9	10,6	8,3
2	10,7	9,6	10,2	8,3	10,3	10	10,6	8,6
3	10,6	9,7	10,4	8,8	10,6	7,9	10,3	9,5
4	10,3	9,4	10,9	10,1	10,4	10	10,5	7,7
5	10,4	9,8	10,5	7,8	10,6	9,7	10,4	8,2

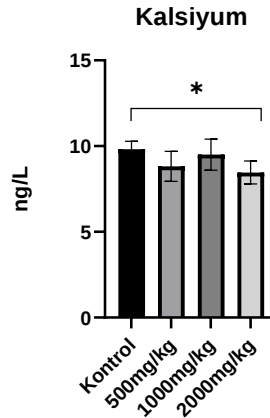
Ca^{+2} değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre 500

mg/kg ve 2000 mg/kg lantanum gruplarında işlem öncesi ve işlem sonrası Ca^{+2} değerleri için anlamlılık belirlenirken (sırasıyla, $p=0,009$ ve $p=0,004$), 1000 mg/kg grubunda istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.2)



Şekil 4.2: Kalsiyum pre-op (işlem öncesi) post-op (işlem sonrası) t-test grafiği.

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlendi ($p=0,041$). *Post hoc* testi (Tukey HSD) ile incelendiğinde sadece 2000 mg/kg uygulanan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,048$), (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Kalsiyum gruplar arası Anova Testi grafiği.

Fosfor

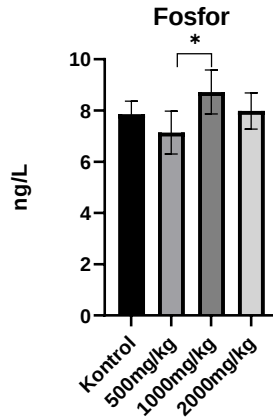
Çalışmaya dahil edilen hayvanların işlem öncesi ve işlem sonrası fosfor değişimleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: İşlem öncesi işlem sonrası fosfor değişimleri (mg/dL)
(İş. Ön.: İşlem öncesi, İş. Son.: İşlem sonrası).

	Kontrol		500 mg/kg Lantanum		1000 mg/kg Lantanum		2000 mg/kg Lantanum	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	7,8	7,6	8	7,7	7,2	8,9	9	8
2	8,1	8,3	7,8	6,4	8,6	9,8	7,7	7,6
3	7,5	8,2	8	6,9	8	7,4	8,3	8,6
4	8	8,1	8,2	8,3	8,3	8,8	8,7	7
5	8,4	7,1	7,7	6,4	8,1	8,7	8,2	8,7

Fosfor değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre 1000-2000 mg/kg lantanum gruplarında işlem öncesi ve işlem sonrası fosfor değerleri için anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$). 500 mg/kg'lık grubun anlamlılık değeri 0,054 olarak belirlenmiştir, bu değer de anlamlılık sınırının altındadır.

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlendi ($p=0,031$). *Post hoc* testi (Tukey HSD) ile incelendiğinde sadece 500 mg/kg uygulanan grup ile 1000 mg/kg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,018$), (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Fosfor gruplar arası Anova Testi grafiği.

4.3 ELISA Sonuçları

1,25 Dihidroksi Vitamin D3

Çalışmaya dahil edilen hayvanların işlem öncesi ve işlem sonrası 1,25 dihidroksi vitamin D3 değişimleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: İşlem öncesi işlem sonrası 1,25 dihidroksi vitamin D3 değişimleri (ng/L) (İş. Ön.: İşlem öncesi, İş. Son.: İşlem sonrası).

	Kontrol		500 mg/kg Lantanum		1000 mg/kg Lantanum		2000 mg/kg Lantanum	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	7,803	7,762	4,018	5,113	5,276	5,953	7,950	5,489
2	5,301	2,385	6,609	6,351	3,070	4,983	4,770	3,533
3	3,846	7,067	3,617	6,781	7,917	5,113	3,969	5,964
4	7,778	7,337	3,389	5,105	3,724	3,307	6,936	3,258
5	3,585	6,168	2,931	6,778	2,385	8,784	5,953	6,176

1,25 dihidroksi vitamin D3 değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre 1000-2000 mg/kg lantanum gruplarında işlem öncesi ve işlem sonrası 1,25 dihidroksi vitamin D3 değerleri için anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$). 500 mg/kg’lık grubun anlamlılık değeri 0,059 olarak belirlenmiştir, bu değer de anlamlılık sınırının altındadır.

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde de (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

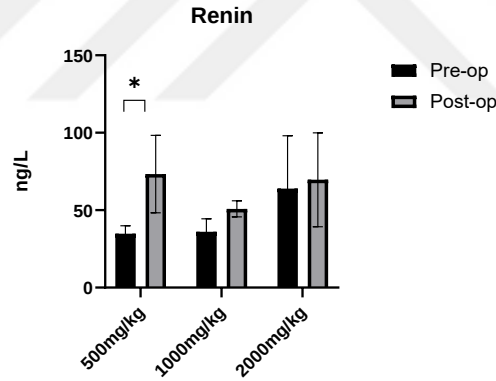
Renin

Çalışmaya dahil edilen hayvanların işlem öncesi ve işlem sonrası *Renin* değişimleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: İşlem öncesi işlem sonrası renin değişimleri (ng/L)
(İş. Ön.: İşlem öncesi, İş. Son.: İşlem sonrası).

	Kontrol		500 mg/kg Lantanum		1000 mg/kg Lantanum		2000 mg/kg Lantanum	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	55,289	36,394	42,650	69,196	28,997	52,795	84,287	37,198
2	31,237	48,103	30,307	84,287	32,886	51,781	43,623	53,091
3	30,223	47,934	35,718	105,591	50,597	42,312	46,582	56,811
4	42,143	48,907	35,169	37,071	34,746	51,020	31,491	88,501
5	36,014	45,694	30,223	70,591	32,844	56,262	113,623	112,524

Renin değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre sadece 500 mg/kg lantanum grubunda işlem öncesi ve işlem sonrası değerlerde anlamlılık belirlenirken ($p=0,03$), 1000 ve 2000 mg/kg lantanum gruplarında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$), (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Renin pre-op (işlem öncesi) post-op (işlem sonrası) t-test grafiği.

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

Eritropoietin

Çalışmaya dahil edilen hayvanların işlem öncesi ve işlem sonrası Eritropoietin değişimleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: İşlem öncesi işlem sonrası eritropoietin değişimleri (ng/L)
(İş. Ön.: İşlem öncesi, İş. Son.: İşlem sonrası).

	Kontrol		500 mg/kg Lantanum		1000 mg/kg Lantanum		2000 mg/kg Lantanum	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	99,556	131,042	32,554	110,908	45,204	48,150	76,637	72,514
2	43,116	84,294	92,273	100,091	67,427	74,227	67,534	63,411
3	110,640	93,719	78,672	102,019	63,893	74,656	62,608	67,641
4	128,097	136,504	46,597	98,003	57,146	66,195	62,929	116,102
5	71,068	85,044	83,438	49,274	48,899	105,767	125,098	103,197

EPO değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre 500-1000-2000 mg/kg lantanum gruplarında işlem öncesi ve işlem sonrası değerler için istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde de (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

PTH

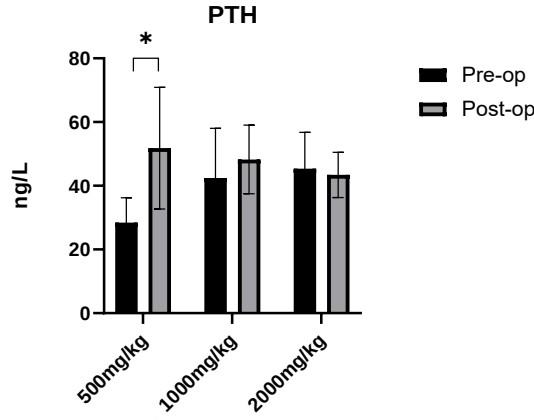
Çalışmaya dahil edilen hayvanların işlem öncesi ve işlem sonrası PTH değişimleri Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: İşlem öncesi işlem sonrası PTH değişimleri (ng/L)
(İş. Ön.: İşlem öncesi, İş. Son.: İşlem sonrası).

	Kontrol		500 mg/kg Lantanum		1000 mg/kg Lantanum		2000 mg/kg Lantanum	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	78,667	38,592	21,514	50,670	59,524	63,043	29,701	50,929
2	31,479	39,296	31,035	74,157	29,034	34,073	40,667	49,410
3	34,147	45,965	27,330	27,182	36,888	50,040	59,005	38,518
4	50,595	44,594	21,699	40,297	28,034	42,705	53,411	44,038
5	24,848	36,333	40,482	66,711	58,746	51,336	44,112	34,184

PTH değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre sadece 500 mg/kg lantanum grubunda işlem öncesi ve işlem sonrası değerlerde

anlamlılık belirlenirken ($p=0,03$), 1000 ve 2000 mg/kg gruplarında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$), (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: PTH pre-op (işlem öncesi) post-op (işlem sonrası) t-test grafiği.

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

Kalsitonin

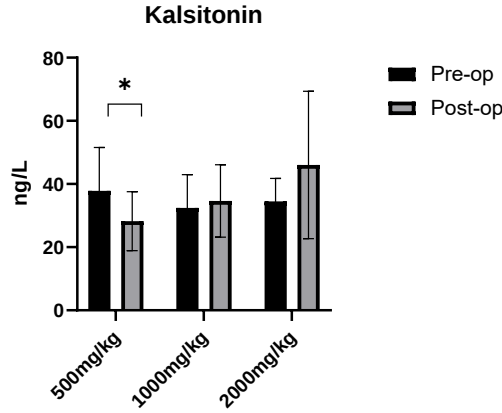
Çalışmaya dahil edilen hayvanların işlem öncesi ve işlem sonrası kalsitonin değişimleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: İşlem öncesi işlem sonrası kalsitonin değişimleri (ng/L)
(İş. Ön.: İşlem öncesi, İş. Son.: İşlem sonrası).

	Kontrol		500 mg/kg Lantanum		1000 mg/kg Lantanum		2000 mg/kg Lantanum	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	22,494	23,343	33,592	23,106	28,886	29,397	44,302	49,445
2	27,637	29,110	49,683	39,696	48,684	46,075	25,178	21,283
3	41,469	36,850	54,813	34,878	19,923	17,613	38,410	27,450
4	47,947	35,552	23,693	16,128	29,984	36,850	30,721	51,805
5	22,994	16,590	27,413	27,450	34,565	43,216	33,879	80,316

Kalsitonin değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre işlem öncesi ve işlem sonrası değerler için sadece 500 mg/kg lantanum grubunda

anlamlılık belirlenirken ($p=0,04$), 1000 ve 2000 mg/kg gruplarında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$), (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: Kalsitonin pre-op (işlem öncesi) post-op (işlem sonrası) t-test grafiği.

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

4.4 Hemogram Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen hayvanların işlem öncesi ve işlem sonrası hemogram parametrelerindeki değişimleri Tablo 4.8, Tablo 4.9, Tablo 4.10, Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Kontrol grubu işlem öncesi işlem sonrası hemogram değişimleri.
RBC: Eritrosit, HGB: Hemogloblin, MCHC: Ortalama Eritrosit Hemogloblin Konsantrasyonu

	RBC		HGB		MCHC	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	7,22	8,35	13,6	14,6	31	33,3
2	7,97	8,16	15	14	32,5	33,6
3	7,66	8,24	15,2	14,9	35,8	32,3
4	8,01	8,3	15,3	14,8	33,4	32,2
5	7,94	7,8	14,1	14	31,6	32

Tablo 4.9: 500 mg/kg Lantanum grubu işlem öncesi işlem sonrası hemogram değişimleri. RBC: Eritrosit, HGB: Hemoglobin, MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

	RBC		HGB		MCHC	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	7,82	8,64	15	15	34,1	32,6
2	7,26	7,08	13,5	14,8	31,4	42,1
3	8,37	8,94	15	14,9	32,6	32,8
4	8,1	8,53	15,1	14,2	32,2	31,3
5	7,85	8,28	14,5	14	32,2	32,5

Tablo 4.10: 1000 mg/kg Lantanum grubu işlem öncesi işlem sonrası hemogram değişimleri. RBC: Eritrosit, HGB: Hemoglobin, MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

	RBC		HGB		MCHC	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	8,31	8,18	15	14,1	33,7	32,6
2	8,07	7,9	15	14,2	33,5	34
3	7,73	8,65	14,6	15	34,2	32,5
4	7,91	7,39	14,7	14,5	33,1	38,2
5	6,47	6,88	12,7	14	34	33,7

Tablo 4.11: 2000 mg/kg Lantanum grubu işlem öncesi işlem sonrası hemogram değişimleri. RBC: Eritrosit, HGB: Hemoglobin, MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

	RBC		HGB		MCHC	
	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.	İş. Ön.	İş. Son.
1	8,36	4,31	15	14,3	31,6	68,9
2	8,12	8,57	14,4	14,5	30,3	32,7
3	7,33	6,81	13,8	13,7	31,9	40,7
4	7,62	6,39	14,4	13,6	31,7	46,6
5	7,46	7,85	14,2	14	31,5	33,7

RBC

RBC değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre 500-

1000-2000 mg/kg lantanum gruplarında işlem öncesi ve işlem sonrası RBC değerlerinde istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde de (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

HGB

HGB değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre 500-1000-2000 mg/kg lantanum gruplarında işlem öncesi ve işlem sonrası HGB değerlerinde istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde de (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

MCHC

MCHC değişimlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde öncelikle uygulanan madde miktarı (500-1000-2000 mg/kg) dikkate alındı ve *t-test* yapıldı. Bu sonuçlara göre 500-1000-2000 mg/kg lantanum gruplarında işlem öncesi ve işlem sonrası MCHC değerlerinde istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Gruplar birlikte değerlendirildiğinde de (ANOVA testi) istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiştir ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Kronik hiperfosfateminin en yaygın nedeni KBY'dir. Hiperfosfatemi, KBH sürecinde genellikle 4. evre ve sonrasında ortaya çıkar ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir [50].

Kronik Böbrek Hastalığı ve Kronik Böbrek Yetmezliği

KBH, artan insidans ve prevalansı, kötü sonuçları ve yüksek maliyeti ile dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur [85]. Dünya genelinde prevalansının %8-16 olduğu tahmin edilmektedir. KBH, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişmekle birlikte tüm gelişmiş ve birçok gelişmekte olan ülkede KBH'nin önde gelen nedenleri diyabet ve hipertansiyondur [48].

2002 yılında *National Kidney Foundation* tarafından yayınlanan *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* kılavuzunda (NKF-KDOQI) KBH ve evreleri tanımlanmış ve 2012 yılında *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) vakfı tarafından yayınlanan klinik uygulama klavuzunda revize edilmiştir. Bu tanıma göre KBH; üç ay ya da daha uzun süre GFH'nin 60 mL/dk/1,73 m²'den az olması veya üç ay ya da daha uzun süren böbrek hasarı ve/veya 24 saatte 30 mg ve üzeri albüminüri olarak tanımlanır. KBH'deki böbrek hasarı kan, idrar testleri, böbrek biyopsisi ve görüntülemeleri ile tespit edilebilen böbreğin histolojik, fizyolojik, fonksiyonel veya yapısal hasarlarıdır [48].

KBH, KIDGO sınıflandırmasında GFH'ye göre beş evreye, albüminüriye göre üç evreye ayrılmıştır (Tablo 5.1). KBH sınıflandırmasında 5. evre, böbrek yetmezliği olarak adlandırılmıştır [49].

Tablo 5.1: KBH evreleri [49]. GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, DR: Düşük risk, ODR: Orta derece risk, YR: Yüksek risk, ÇYR: Çok yüksek risk.

GFH ve Albüminüri'ye göre KBH evreleri KDIGO 2012				Albüminüri		
				A1	A2	A3
				Normal veya hafif artış	Orta derecede artış	Ciddi artış
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFH	G1	Normal veya yüksek	≥ 90	DR	ODR	YR
	G2	Hafif azalma	60-89	DR	ODR	YR
	G3a	Hafif-orta azalma	45-59	ODR	YR	ÇYR
	G3b	Orta-ciddi azalma	30-44	YR	ÇYR	ÇYR
	G4	Ciddi azalma	15-29	ÇYR	ÇYR	ÇYR
	G5	Böbrek yetmezliği	< 15	ÇYR	ÇYR	ÇYR

KBH'nin seyri boyunca GFH azaldıkça, kalsiyum, fosfat, PTH, FGF23 ve D vitamini hormonal sisteminde değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler kemik ve vasküler metabolizmada, kemik kütlelerinde azalma, kırılabilirliğe bağlı kırıklarda artış, vasküler ve valvüler kalsifikasyon gibi çok olumsuz klinik sonuçları olan önemli değişikliklere yol açar [86].

Tezimizin asıl konusu olan Lantanumun böbreğin endokrin fonksiyonları ve kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan hormonlar üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla çalışmamızda Renin, EPO, 1,25 dihidroksi vitamin D3, PTH, Kalsitonin, Ca^{+2} ve Fosfor seviyeleri ölçüldü.

Renin

John J. Sim ve ark. tarafından Kaliforniya/ABD'de yapılan, 11 yıl süreli, hipertansiyonu olan ve olmayan 9495 kişilik çalışmada, yüksek plazma renin aktivasyonu (PRA) düzeylerinin, hipertansif popülasyonda GFH'ye göre tanımlanan orta-ileri KBH ile ilişkili olup olmadığı hipotezi incelenmiştir. Çalışma sonucunda GFH'leri daha düşük olan grupların PRA seviyelerinin daha yüksek olduğu, en yüksek KBH oranının en yüksek PRA grubunda olduğu bulunmuş, yüksek PRA seviyeleri ile GFH'ye dayalı ileri KBH (3. evre+ veya 4. evre+) prevalansı arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir [87].

Çalışmamızda 500 mg/kg lantanum grubunda, işlem öncesi ve işlem sonrası renin seviyelerinde anlamlı artış bulundu ($p=0,03$), yukarıdaki çalışma ile uyumlu olduğu görüldü.

RAS aktivasyonu, KBH hastalarında sık görülen bir bulgudur. KBH'li hastalarda, bazı afferent preglomerüler damarlarda lümen daralması nedeniyle homojen olmayan düşük perfüzyon basıncı oluşur. Sonuç olarak, renin sentezini ve salgılanmasını kontrol eden baroreseptörler, düşük perfüzyon basınçlarını algılar ve sistemik kan basıncından bağımsız olarak renin salgılanmasını ve RAS'ı aktive eder [88].

Kalsitonin

Çalışmamızda 500 mg/kg lantanum grubunda, işlem öncesi ve işlem sonrası kalsitonin seviyelerinde anlamlı azalma bulundu ($p=0,04$).

Kalsitonin, kemik ve böbreklere etki ederek plazma Ca^{+2} seviyesini düşürür. Hızlı etki ile kemiklerde, osteoklastların kemik rezorpsiyonu etkisini geçici olarak inhibe eder daha uzun etki ile osteoklast hücre çoğalmasını baskılar. Kalsitonin ayrıca böbreklere de etki ederek PO_4^{-3} ile birlikte Ca^{+2} 'un tübüler reabsorpsiyonunu azaltır [76]. Kalsitonin sekresyonunun ana uyarıcısı plazma iyonize kalsiyum seviyesindeki artıştır [89].

Messa ve ark. yaptığı deneysel hayvan çalışmasında serum kalsiyum konsantrasyonundaki ilerleyici bir artışın, serum kalsitonininde bir artışa neden olduğu ve kalsitonin Ca^{+2} ilişkisinin en iyi sigmoidal eğri olarak temsil edildiği görülmüştür [90].

Çalışmamızda kalsitonin seviyelerindeki bu düşüşün, azalmış Ca^{+2} seviyelerine bağlı olabileceğini düşünmekle birlikte bulgularımızın doğrulanması için daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Fosfor

Craver ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada toplam 1836 KBH'li hastayı K/DOQI kılavuzlarına göre 1.-5. evre arasında sınıflandırmış ve bu evreler ile çeşitli klinik ve biyokimyasal veriler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. İnceledikleri veriler; yaş, cinsiyet, KBH etiyojisi, diyabet varlığı, serum kreatinin, kreatinin klirensi, serum PO_4^{-3} , Ca^{+2} , $Ca \times P$ ürünü ve PTH [91].

Çalışmada serum PO_4^{-3} seviyelerinde, KBH'nin 2. ve 3. evrelerinde 1. evreye göre hafif bir azalma ve sonrasında kademeli bir artış gözlenmiştir. 3. ve 4. evre arasında ve 4. ve 5. evre arasında önemli farklılıklar görülmüş ve en fazla artış 5. evrede gözlenmiştir [91].

Çalışmamızda 500-1000-2000 mg/kg lantanum gruplarında işlem öncesi ve işlem sonrası fosfor değerleri için anlamlılık belirlenemezken 500 mg/kg ile 1000 mg/kg lantanum grupları arasında doza bağlı anlamlı fark bulundu ($p=0,018$).

Böbrek hasarında PO_4^{-3} seviyesinde artışı engellemek için ilk olarak FGF23 yükselir. FGF23 etkisi ile kalsitriol sentezinin baskılanması sonucu hipokalsemi gelişmeye başlar ve hipokalseminin uyarıcı etkisi ile PTH seviyeleri yükselir. FGF23 ve PTH, KBH'nin 3.-4. evrelerine kadar serum PO_4^{-3} 'ünü normal aralıkta tutar. 4.-5. evre KBH'de ($GFR < \text{normalin } \%30'u$), bu adaptasyon artık yeterli değildir ve yüksek PTH ve FGF23 seviyelerine rağmen hiperfosfatemi gelişir [92].

Kalsiyum

Craver ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada, KBH 1. evreden 2. evreye serum Ca^{+2} seviyelerinde hafif bir artış olduğu ve sonrasında 3. ve 4. evrede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür [91].

Çalışmamızda, 500 mg/kg ve 2000 mg/kg lantanum gruplarının işlem öncesi ve işlem sonrası Ca^{+2} seviyelerinde anlamlı azalma bulundu (sırasıyla, $p=0,009$ ve $p=0,004$). Gruplar birlikte değerlendirildiğinde 2000 mg/kg lantanum uygulanan grup ile kontrol grubu arasında doza bağlı anlamlı fark bulundu ($p=0,048$). Sonuçların yukarıdaki çalışma ile uyumlu olduğu görüldü.

PTH

Craver ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada PTH, 2. evrede 1'e göre artmaya başlamış ve 5. evreye kadar kademeli olarak ve önemli ölçüde yükselmiştir [91].

Chartsrisak ve ark. 466 diyaliz dışı 2.-4. Evre KBH hastası ile yaptığı 25 aylık kohort çalışmasında, mineral metabolizması ve bunun, 2.-4. evre KBH hastalarında son evre böbrek hastalığının gelişimi ve mortalite ile ilişkisini incelemiştir. Çalışmada PTH'nin, böbrek fonksiyonu bozuldukça KBH 2. evreden itibaren önemli ölçüde yükseldiği ve PTH ile serum Ca^{+2} 'u arasında negatif bir ilişki olduğu görüldü [93].

Çalışmamızda 500 mg lantanum grubu işlem öncesi ve işlem sonrası PTH seviyelerinde anlamlı artış bulundu ($p=0,03$). Sonuçların yukarıdaki çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü.

KBH'de PO_4^{-3} , Ca^{+2} ve PTH

Böbrek hasarına bağlı nefron kaybında, PO_4^{-3} birikimini engellemek için ilk olarak FGF23 seviyelerinde artış gözlenir. FGF23, PO_4^{-3} 'ın böbrekten atılımını artırarak kan PO_4^{-3} seviyelerini normal aralıkta tutar. FGF23 ayrıca 1α -hidroksilazı inhibe ederek kalsitriol üretimini baskılar [94]. Kalsitriol, FGF23 inhibisyonu sonucu KBH seyrinde erken dönemde (GFH 70 ile 80 mL/dk arasında) azalmaya başlar. Kalsitriol seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak Ca^{+2} 'un bağırsaktan emilimi azalır ve serum Ca^{+2} seviyeleri düşmeye başlar. Serum Ca^{+2} seviyelerindeki düşüş PTH'nin sentezi ve salınımı için bir uyarıcı görevi görür ve Ca^{+2} 'u normal aralıkta tutmak için PTH seviyelerinde artış meydana gelir. PTH, FGF23 artışından sonra, GFH 60-70 mL/dk arasında yükselmeye başlar. FGF23 ve PTH'deki bu telafi edici artışlar, KBH'nin 3-4. evrelerine (GFH yaklaşık 30-40 mL/dk) kadar serum PO_4^{-3} 'ı normal seviyelerinde tutar [95].

Böbrek fonksiyonu giderek azaldığında, bu telafi edici mekanizmalar mineral metabolizmasını yeterince kontrol edemez ve FGF23 ve PTH'deki artışlara rağmen serum PO_4^{-3} artar, hiperfosfatemi gelişir, serum kalsitriolü azalır. KBH'nin ileri evrelerinde bu durum kötüleşir. Ca^{+2} ve kalsitrioldeki azalma ve PO_4^{-3} artışı sonucu paratiroid bezi sürekli proliferatif bir uyarıya maruz kalır ve ileri evre KBH'de sekonder hiperparatiroidizm gelişir [94].

Çalışmamızda incelediğimiz biyokimyasal parametrelerin gruplar arasındaki ve işlem öncesi-işlem sonrası ölçümler arasındaki anlamlı değişimlerine bakıldığında; renin ve PTH seviyelerinde istatistiksel anlamlı artış, Ca^{+2} ve kalsitonin seviyelerinde anlamlı azalma görülmüştür. Erken evre KBH'deki biyokimyasal ve endokrin değişimler ile ilgili mevcut literatür bilgilerinden elde edilen veriler ile çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin uyumluluğuna baktığımızda lantanumun doza bağlı olarak böbreklerde hasara neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda serum PO_4^{-3} seviyelerinde iki grup arasında doz bağımlı anlamlı fark bulunmasına rağmen grupların işlem öncesi işlem sonrası değerleri arasında ve kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark belirlenemedi. PO_4^{-3} değerlerinde

gözlemlenen bu değişimler, erken evre KBH’de görülen PO_4^{-3} değişimleri ile uyumlu olduğundan, çalışmamızda oluşan böbrek hasarlarının erken evre böbrek hasarı olabileceğini düşündük.

Tez çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. Renin, kalsitonin ve PTH parametrelerinde sadece 500 mg/kg lantanum gruplarında anlamlı farklar görülmüştür. 1000-2000 mg/kg gruplarında hafif değişimler olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir. Bu gruplarda istatistiksel anlamlılığın tespit edilememesinin nedeninin örneklem sayısının kısıtlı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda, böbrek fizyolojisinin biyokimyasal ve endokrin parametrelerini incelediğimizden, çalışma sonunda böbreğin histopatolojik incelemesi yapılmadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mevcut literatür bilgilerinden elde edilen verilere göre KBH'nin erken evrelerinde görülen biyokimyasal ve endokrin parametrelerdeki değişimler ile çalışmamızda elde ettiğimiz veriler pozitif korelasyon gösterdiğinden lantanumun doz bağımlı olarak böbrek hasarına neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte bulgularımızın doğrulanması için daha fazla sayıda çalışma yapılmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz. Örneklem sayısının artırılarak daha uzun süreli çalışmalar yapılmasının, lantanumun doz bağımlı etkisinin incelenmesi için daha fazla veri sunacağını ayrıca histopatolojik inceleme yapılarak böbrek hasarı için daha kesin veriler elde edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- [1] **Rastogi, A., Bhatt, N., Rossetti, S. & Beto, J.** (2021). Management of Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease: A New Paradigm. *Journal of Renal Nutrition*, 31(1), 21-34.
- [2] **Edwards, R. M.** (2004). Hyperphosphatemia. In *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (pp. 567-571). New York: Elsevier.
- [3] **Persy, V. P., Behets, G. J., Bervoets, A. R., De Broe, M. E. & D'Haese, P. C.** (2006). Lanthanum: a safe phosphate binder. *Semin Dial*, 19(3), 195-199.
- [4] **Hutchison, A. J., Wilson, R. J., Garafola, S. & Copley, J. B.** (2016). Lanthanum carbonate: safety data after 10 years. *Nephrology (Carlton)*, 21(12), 987-994.
- [5] **Damment, S. J.** (2011). Pharmacology of the phosphate binder, lanthanum carbonate. *Ren Fail*, 33(2), 217-224.
- [6] **Kazancıoğlu, R.** (2007). Phosphorus Control in Chronic Renal Failure. *Med Bull Haseki*, 45(2), 79-86.
- [7] **Savica, V., Calo, L. A., Monardo, P., Santoro, D. & Bellinghieri, G.** (2006). Phosphate binders and management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 21(8), 2065-2068.
- [8] **Damment, S. J. & Pennick, M.** (2007). Systemic lanthanum is excreted in the bile of rats. *Toxicol Lett*, 171(1-2), 69-77.
- [9] **Shigematsu, T., Ohya, M., Negi, S., Masumoto, A. R., Nakashima, Y. M., Iwatani, Y., et al.** (2015). Safety and efficacy evaluation of lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol*, 185, 42-55.
- [10] **Drueke, T. B.** (2007). Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: the "cons". *Semin Dial*, 20(4), 329-332.
- [11] **Locatelli, F., Del Vecchio, L., Violo, L. & Pontoriero, G.** (2014). Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles. *Expert Opin Drug Saf*, 13(5), 551-561.
- [12] **Chande, S. & Bergwitz, C.** (2018). Role of phosphate sensing in bone and mineral metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 14(11), 637-655.
- [13] **Christov, M. & Jüppner, H.** (2018). Phosphate homeostasis disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(5), 685-706.

- [14] **Kalaitzidis, R. G. & Elisaf, M. S.** (2014). Hyperphosphatemia and phosphate binders: effectiveness and safety. *Current Medical Research and Opinion*, 30(1), 109-112.
- [15] **Baker, S. B. & Worthley, L. I.** (2002). The essentials of calcium, magnesium and phosphate metabolism: part I. Physiology. *Crit Care Resusc*, 4(4), 301-306.
- [16] **Manghat, P., Sodi, R. & Swaminathan, R.** (2014). Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem*, 51(Pt 6), 631-656.
- [17] **Peacock, M.** (2021). Phosphate Metabolism in Health and Disease. *Calcif Tissue Int*, 108(1), 3-15.
- [18] **Serna, J. & Bergwitz, C.** (2020). Importance of Dietary Phosphorus for Bone Metabolism and Healthy Aging. *Nutrients*, 12(10).
- [19] **Goretti Penido, M. & Alon, U. S.** (2012). Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol*, 27(11), 2039-2048.
- [20] **Berndt, T. J., Schiavi, S. & Kumar, R.** (2005). "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289(6), F1170-1182.
- [21] **Sabbagh, Y., Giral, H., Caldas, Y., Levi, M. & Schiavi, S. C.** (2011). Intestinal phosphate transport. *Adv Chronic Kidney Dis*, 18(2), 85-90.
- [22] **Hernando, N. & Wagner, C. A.** (2018). Mechanisms and Regulation of Intestinal Phosphate Absorption. *Compr Physiol*, 8(3), 1065-1090.
- [23] **Saurette, M. & Alexander, R. T.** (2019). Intestinal phosphate absorption: The paracellular pathway predominates? *Exp Biol Med (Maywood)*, 244(8), 646-654.
- [24] **Forster, I. C., Hernando, N., Biber, J. & Murer, H.** (2013). Phosphate transporters of the SLC20 and SLC34 families. *Mol Aspects Med*, 34(2-3), 386-395.
- [25] **Blaine, J., Chonchol, M. & Levi, M.** (2015). Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(7), 1257-1272.
- [26] **Clarke, B.** (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3 Suppl 3, S131-139.
- [27] **Kim, J. M., Lin, C., Stavre, Z., Greenblatt, M. B. & Shim, J. H.** (2020). Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*, 9(9).
- [28] **Florencio-Silva, R., Sasso, G. R., Sasso-Cerri, E., Simoes, M. J. & Cerri, P. S.** (2015). Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int*, 2015, 421746.
- [29] **Mohamed, A. M.** (2008). An overview of bone cells and their regulating factors of differentiation. *Malays J Med Sci*, 15(1), 4-12.

- [30] Miyagawa, K., Yamazaki, M., Kawai, M., Nishino, J., Koshimizu, T., Ohata, Y., et al. (2014). Dysregulated gene expression in the primary osteoblasts and osteocytes isolated from hypophosphatemic Hyp mice. *PLoS One*, 9(4), e93840.
- [31] Albano, G., Moor, M., Dolder, S., Siegrist, M., Wagner, C. A., Biber, J., et al. (2015). Sodium-dependent phosphate transporters in osteoclast differentiation and function. *PLoS One*, 10(4), e0125104.
- [32] Caverzasio, J., Selz, T. & Bonjour, J. P. (1988). Characteristics of phosphate transport in osteoblastlike cells. *Calcif Tissue Int*, 43(2), 83-87.
- [33] Lederer, E. (2014). Regulation of serum phosphate. *J Physiol*, 592(18), 3985-3995.
- [34] Jacquillet, G. & Unwin, R. J. (2019). Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflugers Arch*, 471(1), 83-98.
- [35] Torres, P. A. U. & De Brauwere, D. P. (2011). Three feedback loops precisely regulating serum phosphate concentration. *Kidney International*, 80(5), 443-445.
- [36] DeLuca, H. F. (1986). The metabolism and functions of vitamin D. *Adv Exp Med Biol*, 196, 361-375.
- [37] Potts, J. T. (2005). Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol*, 187(3), 311-325.
- [38] Bergwitz, C. & Juppner, H. (2010). Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*, 61, 91-104.
- [39] Gardella, T. J. (2015). Chapter 4 - Interactions of PTH with Receptors and Signaling. *The Parathyroids (Third Edition)* (pp. 65-80). Academic Press, San Diego.
- [40] Koumakis, E., Cormier, C., Roux, C. & Briot, K. (2021). The Causes of Hypo- and Hyperphosphatemia in Humans. *Calcif Tissue Int*, 108(1), 41-73.
- [41] Ho, B. B. & Bergwitz, C. (2021). FGF23 signalling and physiology. *J Mol Endocrinol*, 66(2), R23-R32.
- [42] Jüppner, H. (2011). Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl*, (121), S24-27.
- [43] Latic, N. & Erben, R. G. (2021). FGF23 and Vitamin D Metabolism. *JBMR Plus*, 5(12), e10558.
- [44] Kuro-o, M. (2011). Klotho and the aging process. *Korean J Intern Med*, 26(2), 113-122.
- [45] Schucker, J. J. & Ward, K. E. (2005). Hyperphosphatemia and phosphate binders. *Am J Health Syst Pharm*, 62(22), 2355-2361.
- [46] Yu, G. C. & Lee, D. B. (1987). Clinical disorders of phosphorus metabolism. *West J Med*, 147(5), 569-576.
- [47] Mannstadt, M., Bilezikian, J. P., Thakker, R. V., Hannan, F. M., Clarke, B. L., Rejnmark, L., et al. (2017). Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17055.

- [48] **Chen, T. K., Knicely, D. H. & Grams, M. E.** (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*, 322(13), 1294-1304.
- [49] **Summary of Recommendation Statements** (2013). *Kidney Int Suppl*, 3(1), 5-14.
- [50] **Kestenbaum, B.** (2007). Phosphate metabolism in the setting of chronic kidney disease: significance and recommendations for treatment. *Semin Dial*, 20(4), 286-294.
- [51] **Moe, S. M.** (2008). Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care*, 35(2), 215-237.
- [52] **Arınsoy, T., Güngör, Ö. & Koçyiğit, İ.** (2017). *Böbrek Fizyopatolojisi*. Reaktif.
- [53] **Chruścik, A., Kauter, K., Windus, L. & Whiteside, E.,** (2021). *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. University of Southern Queensland.
- [54] **Akilesh, S.** (2014). Normal Kidney Function and Structure. *Pathobiology of Human Disease* (pp 2716-2733). San Diego: Academic Press.
- [55] **Nakao, M. M.** (2005). Hormones of the Kidney. *Endocrinology Basic and Clinical Principles* (pp. 353-365): Humana Press, New Jersey.
- [56] **Schweda, F., Friis, U., Wagner, C., Skott, O. & Kurtz, A.** (2007). Renin release. *Physiology (Bethesda)*, 22, 310-319.
- [57] **Carey, R. M. & Padia, S. H.** (2009). Physiology and Regulation of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. *Textbook of Nephro-Endocrinology* (pp. 147-165). Academic Press, San Diego.
- [58] **Patel, S., Rauf, A., Khan, H. & Abu-Izneid, T.** (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*, 94, 317-325.
- [59] **Guthrie, G. P. Jr.** (1995). Angiotensin receptors: physiology and pharmacology. *Clin Cardiol*, 18(6 Suppl 3), III 29-34.
- [60] **Li, X. C. & Zhuo, J. L.** (2016). Recent Updates on the Proximal Tubule Renin-Angiotensin System in Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 18(8), 63.
- [61] **Mulrow, P. J.** (1999). Angiotensin II and aldosterone regulation. *Regul Pept*, 80(1-2), 27-32.
- [62] **Gonzalez, A. A., Salinas-Parra, N., Cifuentes-Araneda, F. & Reyes-Martinez, C.** (2020). Vasopressin actions in the kidney renin angiotensin system and its role in hypertension and renal disease. *Vitam Horm*, 113, 217-238.
- [63] **Lombardero, M., Kovacs, K. & Scheithauer, B. W.** (2011). Erythropoietin: a hormone with multiple functions. *Pathobiology*, 78(1), 41-53.
- [64] **Suresh, S., Rajvanshi, P. K. & Noguchi, C. T.** (2019). The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. *Front Physiol*, 10, 1534.

- [65] **Wang, L., Di, L. & Noguchi, C. T.** (2014). Erythropoietin, a novel versatile player regulating energy metabolism beyond the erythroid system. *Int J Biol Sci*, 10(8), 921-939.
- [66] **Barosi, G.** (1994). Inadequate erythropoietin response to anemia: definition and clinical relevance. *Ann Hematol*, 68(5), 215-223.
- [67] **Shih, H. M., Wu, C. J. & Lin, S. L.** (2018). Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *J Formos Med Assoc*, 117(11), 955-963.
- [68] **Demet Yavuz, T. M., Rahman Yavuz & Alpaslan Altunoğlu.** (2014). Vitamin D, Calcium&Mineral Metabolism, Extraskelatal Effects of Vitamin D and the Use of Nutritional Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Ankara Med J*, 14(4), 162-171.
- [69] **Diaz de Barboza, G., Guizzardi, S. & Tolosa de Talamoni, N.** (2015). Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol*, 21(23), 7142-7154.
- [70] **Perez, A. V., Picotto, G., Carpentieri, A. R., Rivoira, M. A., Peralta Lopez, M. E. & Tolosa de Talamoni, N. G.** (2008). Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway. *Digestion*, 77(1), 22-34.
- [71] **Jeon, U. S.** (2008). Kidney and calcium homeostasis. *Electrolyte Blood Press*, 6(2), 68-76.
- [72] **Moor, M. B. & Bonny, O.** (2016). Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 310(11), F1337-1350.
- [73] **Gil, A., Plaza-Diaz, J. & Mesa, M. D.** (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*, 72(2), 87-95.
- [74] **Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L. & Carmeliet, G.** (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*, 96(1), 365-408.
- [75] **Suzuki, N.** (2016). Subchapter 27A - Calcitonin, *Handbook of Hormones* (pp. 232-e227A-232). Academic Press, San Diego.
- [76] **Felsenfeld, A. J. & Levine, B. S.** (2015). Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clinical Kidney Journal*, 8(2), 180-187.
- [77] **Malberti, F.** (2013). Hyperphosphataemia: treatment options. *Drugs*, 73(7), 673-688.
- [78] **Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J. & Mady, L. J.** (2010). Vitamin D: Metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 243-253.
- [79] **Centeno, P. P., Herberger, A., Mun, H.-C., Tu, C., Nemeth, E. F., Chang, W., et al.** (2019). Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nature Communications*, 10(1), 4693.

- [80] Nishizawa, Y., Jono, S., Ishimura, E. & Shioi, A. (2005). Hyperphosphatemia and vascular calcification in end-stage renal disease. *J Ren Nutr*, 15(1), 178-182.
- [81] Lau, W. L., Pai, A., Moe, S. M. & Giachelli, C. M. (2011). Direct effects of phosphate on vascular cell function. *Adv Chronic Kidney Dis*, 18(2), 105-112.
- [82] Kooienga, L., Bellasi, A. & Block, G. A. (2008). CHAPTER 74 - Phosphate Binders. *Handbook of Dialysis Therapy (Fourth Edition)* (pp. 987-998). W.B. Saunders, Philadelphia.
- [83] Spaia, S. (2011). Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure. *Hippokratia*, 15(Suppl 1), 22-26.
- [84] Damment, S. J., Cox, A. G. & Secker, R. (2009). Dietary administration in rodent studies distorts the tissue deposition profile of lanthanum carbonate; brain deposition is a contamination artefact? *Toxicol Lett*, 188(3), 223-229.
- [85] Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., et al. (2003). National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, 139(2), 137-147.
- [86] Cannata-Andia, J. B., Martin-Carro, B., Martin-Virgala, J., Rodriguez-Carrio, J., Bande-Fernandez, J. J., Alonso-Montes, C., et al. (2021). Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcif Tissue Int*, 108(4), 410-422.
- [87] Sim, J. J., Shi, J., Calara, F., Rasgon, S., Jacobsen, S. & Kalantar-Zadeh, K. (2011). Association of plasma renin activity and aldosterone-renin ratio with prevalence of chronic kidney disease: the Kaiser Permanente Southern California cohort. *J Hypertens*, 29(11), 2226-2235.
- [88] Nangaku, M. & Fujita, T. (2008). Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney. *Hypertens Res*, 31(2), 175-184.
- [89] Hamdy, R. C. & Daley, D. N. (2012). Oral calcitonin. *Int J Womens Health*, 4, 471-479.
- [90] Messa, P., Mioni, G., Turrin, D. & Guerra, U. P. (1995). The calcitonin-calcium relation curve and calcitonin secretory parameters in renal patients with variable degrees of renal function. *Nephrol Dial Transplant*, 10(12), 2259-2265.
- [91] Craver, L., Marco, M. P., Martinez, I., Rue, M., Borrás, M., Martin, M. L., et al. (2007). Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*, 22(4), 1171-1176.
- [92] Hruska, K. A., Seifert, M. & Sugatani, T. (2015). Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24(4), 303-309.

- [93] **Chartsrisak, K., Vipattawat, K., Assanatham, M., Nongnuch, A., Ingsathit, A., Domrongkitchaiporn, S., et al.** (2013). Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients. *BMC Nephrol*, 14, 14.
- [94] **Cannata-Andía, J. B., Martín-Carro, B., Martín-Vírgala, J., Rodríguez-Carrio, J., Bande-Fernández, J. J., Alonso-Montes, C., et al.** (2021). Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcified Tissue International*, 108(4), 410-422.
- [95] **Levin, A., Bakris, G. L., Molitch, M., Smulders, M., Tian, J., Williams, L. A., et al.** (2007). Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*, 71(1), 31-38.



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Önder Huseyinbaş

Doğum Tarihi ve Yeri :

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU

Lisans : İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü (2001-2005)

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deney Hayvanları Laboratuvarı (2012-Halen) Tıbbi Biyolog

Acıbadem International Hospital, Biyokimya Laboratuvarı (2010-2012), Tıbbi Biyolog

Acıbadem International Hospital, Mikrobiyoloji Laboratuvarı (2010-2012), Tıbbi Biyolog

Acıbadem International Hospital, Kan Bankası (2010-2012), Tıbbi Biyolog

Ankara Etimesgut Asker Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı (2007), Tıbbi Biyolog

Ankara Etimesgut Asker Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı (2007), Tıbbi Biyolog

ULUSLARARASI YAYINLAR

1. Aksoy, F., Dogan, R., Ozturan, O., Eren, S. B., Veyseller, B., Pektas, A., ve ark. (2014). Protective effect of trimetazidine on amikacin-induced ototoxicity in rats. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 78(4), 663-669.
2. Serin, M., Altinel, D., Leblebici, C., Biltekin, B., **Huseyinbas, O.**, Kurt Yazar, S., ve ark. (2019). Subdermal nitrous oxide delivery increases skin microcirculation and random flap survival in rats. *J Plast Surg Hand Surg*, 53(1), 37-44.
3. Altinel, D., Serin, M., Erdem, H., Biltekin, B., **Huseyinbas, O.**, Toplu, G., ve ark. (2019). Comparison of incisional delay patterns on a rat random flap model. *J Plast Surg Hand Surg*, 53(4), 247-253.

4. Tombulturk, F. K., Todurga-Seven, Z. G., **Huseyinbas, O.**, Ozyazgan, S., Ulutin, T. ve Kanigur-Sultuybek, G. (2022). Topical application of metformin accelerates cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Biol Rep*, 49(1), 73-83.

ULUSAL SÖZEL BİLDİRİLER

1. Febril Nöbet Sonrası Epileptogenez Sürecinin Araştırılması, 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, Türkiye (24-30 Kasım 2017)
2. Febril Nöbet Sonrası Epileptogenez Sürecinin Genom Boyu Analizlerle Sıçan Modelinde Araştırılması. 10. Ulusal Epilepsi Kongresi, İzmir, Türkiye (12-15 Mayıs 2016)
3. Paratiroid Hücrelerinin In Vitro Mikroenkapsülasyonu, 19. Uluslararası Katılımlı Ulusal Biyoteknoloji Kongresi, Eskişehir, Türkiye (1-3 Aralık 2017)

POSTER BİLDİRİLER

1. Kanımdan E. Göncü B. Ozdemir B. **Huseyinbas O.** Yücesan E. Ayşan E. İntravenöz yolla paratiroid zeno-nakli: Deneysel ön çalışma. Türkiye Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneği XII. Kongresi, Trabzon, Türkiye (18-21 Ekim 2018)

PROJELER

1. 2013 “Baş ve Boyun Bölgesindeki Malign Tümörlerinin Metastazında Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviyenin (TOS) Anlamlılığının Araştırılması“ Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 3.2013/4)
2. 2013 “Baş ve Boyun Kitlelerinde Benign ve Malign Ayrımında Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviyenin (TOS) Anlamlılığının Araştırılması” Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 3.2013/5)
3. 2013 “Baş ve Boyun Bölgesindeki Malign Tümörlerin Kendilerinde, Kenarlarında ve Sağlam Dokudaki Oksidatif Stresin Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) İle Değerlendirilmesi” Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 3.2013/6)
4. 2013 “Nazal Polip Etyolojisinde Oksidatif Stres ve Antioksidan Koruyucu Sistemin Etkisini Değerlendirmede Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Değerlerinin Anlamlılığının Araştırılması” Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 3.2013/7)

5. 2013 “Seröz Otit Hastalarında Total Oksidatif Kapasite (TOS), Total Antioksidatif Kapasitenin (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) nin Değerlendirilmesi” Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 3.2013/9)
6. 2017 “Kolon kanseri hücreleri üzerine timokinon ve 5-fluorouracilin terapötik etkisinin in vitro ve in vivo araştırılması” Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 9.2017/7)
7. 2019 “Mikroenkapsüle edilen paratiroid hücrelerinin omentuma naklinde hiperterminin etkisi” Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 11.2019/9)

BİLİMSEL ve MESLEKİ KURULUŞLARA ÜYELİKLER

Tıbbi Biyologlar Derneği

SERTİFİKALAR

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (2012), Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu