

# Orijinal Soru: Temel Bilimler 51

51. Osteosit ve osteoblastlardan salgılanan, proksimal tübülde sodyum-fosfat kotransporterini ve 25(OH) kolekalsiferol 1 $\alpha$ -hidroksilazı inhibe ederek fosfatürük etki oluşturan molekül aşağıdakilerden hangisidir?

- A) Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23)
- B) Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ )
- C) RANK-ligand
- D) Osteopontin
- E) Osteoprotegerin

Doğru Cevap:A

## DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)



TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

193

### ✓ Dermatolojik bulgular

- Kirli, soluk renk, hiperpigmentasyon
- Kaşıntı (**üremik pruritus**)
- **Üremik frost** (deride tuz serpilmiş gibi üre kristalleri)
- Nefrojenik sistemik fibrozis (Gadolinyumlu MR)

### ✓ Hematolojik bulgular

- **Anemi**
  - ✓ **Normokrom normositer anemi** (evre 3 KBH'da görülmeye başlar, evre 4'te neredeyse tüm hastalarda saptanır)
  - ✓ **Anemi nedenleri**
    - EPO eksikliği (**en önemli neden**)
      - Ancak EPO düzeyinin ölçülmesi **önerilmez!!!**
    - Demir eksikliği (Fonksiyonel demir eksikliği, inflamasyona bağlı artan hepsidin demirin eritropoez için kullanımını bozar)
    - Eritrosit ömründe kısalma
    - Kronik inflamasyon
    - Üremiye bağlı kemik iliği depresyonu
    - Hiperparatiroidizme bağlı kemik iliği fibrozu
    - B12 ve folik asit eksiklikleri
    - Diyaliz ile ve gastrointestinal sistemden kan kaybı
    - Üremiye bağlı kanama diyatezi
    - ACE inhibitörleri ve immünsüpresif ilaçlar
- **Kanama diyatezi**
  - ✓ İleri evrelerde kanama zamanı uzar.
  - ✓ Üremik toksinler (guanidino süksinik asit) trombosit fonksiyonlarını bozar.

### ✓ Diğer durumlar

- Diyalize bağlı beta-2 mikroglobülin birikimi (amiloidoz, karpal tünel sendromu)
- Alüminyum düzeyi yükselir (demans, adinamik kemik hastalığı, anemi)

### ✓ Renal osteodistrofi

- Düşük ve yüksek kemik döngülü olmak üzere iki grupta incelenir:
  - ✓ **Osteitis fibroza sistika**: Yüksek döngülü kemik hastalığı
  - ✓ **Osteomalazi, adinamik kemik hastalığı**: Düşük döngülü kemik hastalıkları
  - ✓ Bu hastalıkları ayırmada en kesin yöntem **kemik biyopsisidir**.
- KBH'de mineral ve kemik hastalığı patofizyolojisi:
  - ✓ Ana başlatıcı olay **hiperfosfatemi** ve buna bağlı gelişen **hipokalsemidir**.
    - Hem hiperfosfatemi hem de hipokalsemiye bağlı olarak **artan PTH**, kemikte

Temel Bilimler 51. soru  
Tusdata Dahiliye Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 193

#### ✓ FGF23 (fibroblast growth factor 23)

- **Osteositlerden**, başlıca hiperfosfatemiye yanıt olarak salınır ve serum fosforunu normale getirmeye çalışır.
- Renal osteodistrofide tespit edilebilen **en erken** biyokimyasal değişikliktir.
- **Klotho** adlı koreseptörü ile birlikte;
  - Renal fosfat atılımını **arttırır** (fosfatonin)
  - 1-alfa hidroksilazı **inhibe eder** (bağırsaktan fosfor emilimi azalır)
  - PTH sekresyonunu **inhibe eder** (kemikten fosfor rezorpsiyonu azalır)
- Yüksek FGF23 düzeyi KBH, diyaliz ve renal transplant alıcılarında **sol ventrikül hipertrofi ve mortalite** için bağımsız bir belirteçtir.

## İLGİLİ NOTLAR

ÖSYM, bu soruyu bizim notlarımızdan hazırlamış olabilir mi???

- D vitaminlerinin provitamin şekilleri önce UV etkisi altında vitamin D2 ve vitamin D3 şekillerine döner; ardından **karaciğerde 25-hidroksilasyona** uğrarlar ve en son olarak da **böbrekte 1-alfa hidroksilasyon** reaksiyonu ile etkin metabolitleri olan **1alfa,25 dihidroksi vitamin D3 (kalsitriol)** ve 1alfa,25 dihidroksi vitamin D2'ye dönüşürler.
- Kalsitriol**, Ca ve fosfatın ince bağırsaklardan emilimini kolaylaştırmak, PTH ile etkileşerek kemikten Ca mobilizasyonlarını artırmak ve böbreklerden atılmalarını azaltmak suretiyle, **Ca ve fosfatın plazma düzeylerini normal sınırlarda tutmaya çalışır.**
- Kalsitriol, mononükleer hücrelerin olgunlaşma ve farklılaşmasına, sitokin üretimine katkı yapar.
- D vitamini reseptörü çekirdek üzerinde gen transkripsiyonuna neden olur. Kalsitriol genom dışı etkiler de gösterir.

### KALSİTONİN

- PTH'nin tersi şeklinde etki eden **hipokalsemik** bir hormondur.

Temel Bilimler 51. soru  
Tusdata Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 273

### FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23

- Kemik hücreleri tarafından oluşturulur.
- Başlıca etkisi idrarla fosfat atılımını artırmak ve böbrek tarafından etkin D vitamini üretimini baskılamaktır.

Temel Bilimler 51. soru  
Tusdata Farmakoloji Ders Notu 1.  
Fasikül Sayfa 273

Parathormon, D vitamini ve fibroblast büyüme faktörü				
	PTH	D Vitamini	FGF23	Kalsitonin
<b>Kemik</b>	Kemikten Ca <sup>2+</sup> ve fosfat mobilizasyonu, osteoblastik ve osteoklastik aktivite artışı	Kemikten Ca <sup>2+</sup> ve fosfat mobilizasyonu, osteoblastik ve osteoklastik aktivite artışı	Mineralizasyonun azalması (hipofosfatemide ve düşük 1,25(OH) <sub>2</sub> D vitamini düzeyine bağlı)	Osteoklastlara bağlı kemik rezorpsiyonunu <b>inhibe etme</b>
<b>Böbrek</b>	Ca <sup>2+</sup> absorpsiyon artışı, fosfatın renal atılımının artışı	Ca <sup>2+</sup> ve fosfat atılımının azalması	Fosfat atılımının artması	Ca <sup>2+</sup> ve fosfat absorpsiyonunun azalması
<b>Bağırsak</b>	D vit. aracılığı ile Ca <sup>2+</sup> ve fosfat absorpsiyonunu artırır	Ca <sup>2+</sup> ve fosfat absorpsiyon artışı	Ca <sup>2+</sup> ve fosfat absorpsiyon azalması (1,25(OH) <sub>2</sub> yapımının azalması ile)	
<b>Serum düzeyleri üzerine net etki</b>	Serum Ca <sup>2+</sup> artışı, fosfat seviyesinde azalma	Serum Ca <sup>2+</sup> ve fosfat seviye artışı	Serum fosfat seviyesinde azalma	Serum Ca <sup>2+</sup> ve fosfat seviyesinde azalma

### KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASINI ETKİLEYEN İLAÇLAR

#### HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ

- İzotonik** ile önce hasta hidrate edilir ve Ca atılımını artırmak için **furosemid** eklenir.
- Bifosfonatlardan **pamidronat ve zoledronat** infüzyon yoluyla kullanılabilir.
- Kalsitonin** preparatı kullanılır.
- Gallium Nitrat**

**KBY Mineral ve Kemik Bozukluğu**

- KBY hastalarında sadece renal osteodistrofi değil vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları da görülür. Osteosit bozukluğunun ilk bulgusu evre 2 KBY hastalarında bile yükselmeye başlayan FGF-23 düzeyleridir. **FGF-23** fosfat geri emilimini azaltarak hipofosfatemiye, 1 alfa hidroksilaz aktivitesini baskılayarak 1,25 OH<sub>2</sub>D düzeylerinde azalmaya ve PTH yüksekliğine neden olur.
- Çocuklarda KBY hastalarında genellikle yüksek turnover kemik hastalığı olan renal osteodistrofi görülür. Sekonder hiperparatiroidi nedeni ile gelişir ve en tipik iskelet bulgusu **osteitis fibroza kistikadır**. Bu hastalarda alkalen fosfataz yüksek, PTH yüksek, serum kalsiyum düşük, fosfor ise yüksektir. Metafizlerde genişleme, subperiostal kemik rezorpsiyonu, kemik ağrıları, kemik kırıkları, raşitik bulgular, uzun kemiklerde valgus deformiteleri ve femur başı epifiz kaymaları görülebilir.
- Adinamik kemik (düşük turnover) hastalığı ise daha az görülür. Özellikle periton diyalizi alan ve sekonder hiperparatiroidi tedavisi gören hastalarda izlenir. **Osteomalazi** ile seyrederek. Muhtemelen aşırı kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar ve D vitamini kullanımına bağlı PTH aşırı süpresyonu söz konusudur. Hiperkalsemi ve düşük alkalen fosfataz düzeyi görülür.
- Vasküler kalsifikasyonlar intimada değil orta tabakada (media) görülür. **Kalsiyum x fosfor çarpımı** yüksek olan hastalar risk altında olsa da normal kalsiyum ve fosfor düzeylerinde de saptanmıştır. Nedeni tam olarak bilinmemektedir.
- Fosfor oral alımı kısıtlanır, süt çocuklarında fosforu düşük formula mamalar kullanılabilir. Fosforu düşürmek için fosfor bağlayıcı reçine olarak **kalsiyum karbonat** ve kalsiyum asetat ile özellikle hiperkalsemi varsa kalsiyum içermeyen bağlayıcılar **sevelamer** ve ferrik sitrat kullanılır.
- Öncelikle 25OH<sub>2</sub>D vitamin düzeyleri >30 ng/mL olacak şekilde **kolekalsiferol** verilir. Yaş ve KBY evresine göre 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini düzeyi düşükse; PTH düzeyi KBY evresine göre hedef düzeylerin üstünde ise (yeterli 25 OH<sub>2</sub> D vitamin düzeylerine rağmen) ve hipokalsemi varsa hastalara 1,25 (OH)<sub>2</sub> D başlanır. Bu amaçla en sık **kalsitriol** kullanılır. Hiperkalsemiye eğilimi olan hastalara ise daha az gastrointestinal kalsiyum ve fosfor emilimi yapan parikalsitol ya da doksekalsiferol tercih edilir.

**ÇOCUK ÜROLOJİSİ**

Bu konu Küçük Stajlar 1. Fasikülde detaylıca anlatılmaktadır.

- **Atnalı böbrek**, renal füzyon anomalisidir. **Turner** sendromunda sıklığı artmıştır. Atnalı böbreğinde **Wilms tümörü** gelişme riski fazladır. Ayrıca bir böbrekte multikistik displazi ve hidronefroz görülebilir.
- **Ureteropelvik bileşke darlığı** çocuklardaki **en sık obstrüktif** anomalidir. Genellikle sol taraftır. Antenatal hidronefrozun geçici olgular hariç en sık nedenidir. En sık intrinsik stenoz nedeni ile gelişir.
- **Prune Belly sendromu**: Abdominal kasların gelişmemesi, inmemiş testis, üriner trakt anomalileri (hipoplastik prostat, anterior üretrada genişleme, üreterde ve mesanede genişleme, bazı vakalarda üretrada daralma, VUR)
- **Posterior üretral valv**, 1:8000 erkeklerde görülen bir obstrüktif anomalidir. Antenatal bilateral hidronefroz ve/veya oligohidramniyoz; yenidoğanda distandü mesane ve zayıf idrar akımı; geç vakalarda süt çocuğu döneminde idrar yolu enfeksiyonu, VUR, sepsis, üremi ve gelişme geriliği ile tanı alırlar. Hastaların %15'inde tek taraflı displastik böbreğe vezikoüreteral reflü eşlik eder; bu tabloya **VURD sendromu** (valv, unilateral reflü, displazi) adı verilir.
- Erkek çocuklarındaki **en ciddi** obstrüktif anomali nadir bir durum olan **üretral atrezidir**.

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota... Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua ederler**. İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza değer**...