

Periton Diyalizi Olan ve Böbrek Nakli Olmuş Hastalarda Kemik Döngüsü

The Bone Cycle in Periton Dialysis and Kidney Transplantation Patients

Nilgün Ankan Başaran*

Aykut Saral**

Nihal Yücel***

Gülçin Kantarcı****

Asuman Orçun***

* Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul

** Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Eskişehir

*** Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul

**** Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde kemik sağlığının bozulduğu bilinmektedir. Renal osteodistrofi diyaliz hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Bu kesitsel çalışmada düzenli periton diyaliz (PD) tedavisi gören ve böbrek transplantasyonu (nakil) olmuş hastalarda kemik metabolizmasını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bunun için periton diyaliz devamlılığı olan 28 hasta, böbrek transplantasyonu olan 30 hasta ve tamamen sağlıklı 30 bireyde kemik dansitometresi yapıldı. 25(OH) vitamin D3 (OH-D3), parathormon (PTH), osteokalsin (Ost), kalsiyum (Ca), fosfor ve alkalen fosfataz (ALP) ölçülerek gruplar arası karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında periton diyaliz hastalarında düzeyler (ortalama±SD); OH-D3 için 10.20±7.08 nmol/L (p<0.001), PTH için 538.87±692.47 pg/mL (p=0.002), Ost için 44.81±33.47 ng/mL (p<0.001), Sol Femur boynu Kemik Mineral Yoğunluğu (BMD femur) için 0.81±0.13 g/cm² (p<0.001), ALP için 133.32±119.45 U/L (p=0.007) olarak ileri derecede anlamlı bulundu. Periton diyaliz hastalarının Lumbal (L2-L4) Spinal Kemik Mineral Yoğunluğu (BMDspinal) düzeyleri ise (1.10±0.19 g/cm²) kontrol grubundan farklılık göstermedi (p=0.82). Nakil grubunun değerleri OH-D3 için 22.70±14.82 nmol/L, PTH için 73.64±61.15 pg/mL, Ost için 8.14±10.61 ng/mL, BMD spinal için 0.96±0.19 g/cm², BMD femur için 0.85±0.15 g/cm², ALP için 64.43±28.63 U/L olarak bulundu. Bu parametrelerden sadece PTH (p=0.008) ve BMD femur (p=0.001) değerleri kontrol grubundan farklılık gösterdi.

Sonuç: Böbrek yetmezlikli hastalarda bozulan kemik metabolizmasının renal transplantlı hastalarda böbrek fonksiyonunun yerine konmasıyla kısmen düzeldiği gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Renal osteodistrofi, periton diyaliz, böbrek transplantasyonu, 25(OH) vitamin D3, parathormon, osteokalsin

ABSTRACT

Objective: It has been known that bone health is ruined in patients with chronic kidney disorders. Renal osteodystrophy is a frequent complication of dialysis patients. In this sectional study we aimed

to investigate the bone metabolism of patients who had undergone kidney transplantation and who receive regular periton dialysis (PD) treatment.

Materials and Methods: 28 patients with PD continuity, 30 patients with kidney transplantations and 30 healthy people were enrolled in this study. Bone density and biochemical parameter, namely 25 (OH) D3 vitamini (OH-D3), parathormone (PTH), osteocalcine (Ost), calcium (Ca), phosphorus and alkalene phosphatase (ALP) were measured and compared between groups.

Results: The levels in PD patients were significantly different compared to control group (mean±SD); 10.20±7.08 nmol/L (p<0.001) for OH-D3, 538.87±692.47 pg/mL (p=0.002) for PTH, 44.81±33.47 ng/ml (p<0.001) for Ost, 0.81±0.13 g/cm² (p<0.001) for Bone Mineral Density at the left femoral neck (BMDfemur) and 133.32±119.45 U/L (p=0.007) for ALP. However, Bone Mineral Density at the Lumbar (L2-L4) spine (BMD spine) levels of PD patients were not different from control group (p=0.82). The levels of transplantation group were 22.70±14.82 nmol/L for OH-D3, 73.64±61.15 pg/mL for PTH, 8.14±10.61 ng/mL for Ost, 0.96±0.19 g/cm² for BMD spine, 0.85±0.15 g/cm² for BMD femur and 64.43±28.63 U/L for ALP. Among those parameters only PTH (p=0.008) and BMD femur (p=0.001) were different from control group.

Conclusion: The ruined bone metabolism in patients with kidney insufficiency was partially recovered by replacing the kidney function in renal transplantation patients.

Key Words: Renal osteodystrophia, periton dialysis, kidney transplantation, 25 (OH) vitamin D3, parathormone, osteocalcine

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) ortaya çıkan tüm kemik hastalıkları için genel bir tanımlama renal osteodistrofidir. KBY olan hastaların renal replasman yöntemleri ile yaşam sürelerinin uzatılabilmesi sonucu renal osteodistrofi morbiditede büyük önem kazanmıştır. PTH, vitD, kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki değişiklikler renal osteodistrofide kemik kütlesinde azalmaya yol açar; bu da kemiğin mikro mimarisinde değişiklikler oluşturur. Sonuç olarak hastada ağrı, hareket kısıtlılığı ve kırıklar oluşur. Paratiroid hiperplazisi ve PTH'ın yüksek olması, renal yetmezlikte 'yüksek devinimli kemik hastalığı'na götüren en erken ve en tutarlı patojenik faktörler arasındadır. Son gözlemsel çalışmalarda diyaliz gören hastalarda potansiyel ağır vitD yetersizliği gösterildi (1). Bu çalışmalarda serum PTH ve OH-D3 seviyeleri arasında negatif korelasyon vardı. Deneysel bulgular ayrıca kronik böbrek hastalıklarının kemik durumu ve mineral metabolizması üzerine OH-D3'ün klinik olarak anlamlı etkileri olacağını sundu. Bir renal replasman yöntemi olarak ayakta devamlı periton diyalizi ile böbrek transplantasyonunun KBY komplikasyonlarına etkisi halen devam eden araştırma konuları-

dır. Bu çalışmada KBY tanısıyla periton diyalizi alan ve böbrek nakli olmuş kişilerin kemik dansitesi ve serum belirteçlerini sağlıklı kişilerle karşılaştırdık. Kalsitriol yerine OH-D3 çalışmamızın nedeni, metabolik süreçte sonraki 1. hidroksilasyonun böbrekte yapılmasından dolayı, kişinin D-vit durumunun değerlendirilmesinde böbrek fonksiyonunun ekarte edilmesinin amaçlanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya kronik böbrek yetmezliği tanısı ile Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinin nefroloji polikliniğinde takip edilen, 6 aydan daha uzun süre; (ort: 52.75 ay; 9-176) periton diyalizi olan 14'ü kadın, 14'ü erkek 28 hasta (yaş ortalaması 44±9.5 yıl) ile böbrek transplantasyonu sonrasında 6 aydan daha uzun süre geçmiş (ort: 86.73 ay; 11-242) 13'ü kadın, 17'si erkek 30 hasta (yaş ortalaması 37±9.6 yıl) alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise yaş ortalaması 37±9.4 yıl olan tamamen sağlıklı 30 kişi (15 kadın-15 erkek) alınmıştır. Sağlıklı grup hastanemiz çalışanlarından herhangi bir yakınması ve bilinen bir hastalığı olmayan, bir ilaç kullanmayan, rutin biyokimya analizleri ile tam kan sayımı ve tam idrar tetkikleri patolojik olmayan kişilerden seçilmiştir.

Tüm olgularda OH-D3, PTH, Ost, ALP düzeyleri ile L2-L4 vertebral ve sol femur boynu BMD'leri ölçülmüştür. OH-D3, ELISA (Enzim-linked immunosorbant assay) yöntemiyle Pasteur LP400 (Fransa) cihazında Immundiagnostic (Avustralya) firmasının kitiyle; PTH, ECLIA (Elektrokemilüminesans) yöntemiyle Roche E170 analizörü üzerinde Roche Diagnostics (Almanya) firmasının kitiyle; Ost, ELISA yöntemiyle Pasteur LP400 (Fransa) cihazında Biosource (Belçika) firmasının kitiyle; ALP, kinetik fotometrik yöntemiyle Olympus AU 5200 analizörü üzerinde Olympus (Almanya) firmasının kitiyle çalışılmıştır. L2-L4 vertebral ve sol femur boynu BMD leri dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) yöntemiyle Lunar DPX Kemik Dansitometresi (USA) cihazıyla çalışılmıştır.

İstatistik için SPSS (10.0) paket programı kullanılmıştır. İkili grupların karşılaştırılmasında student-t testi kullanılıp, istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ düzeyi alınmıştır.

Çalışmamız hastane etik kurulu tarafından onaylıdır.

BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların ilaç kullanım durumları Tablo 2'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile diyaliz ve nakil hastalarının değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Periton diyaliz hastalarının kontrol grubuna göre OH-D3 düzeyleri düşük, PTH, osteo-

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri.

Altta yatan neden	PD	Nakil
Kronik glomerulonefrit	15	19
Diabetes mellitus	6	2
Polikistik böbrek	3	1
FMF	2	2
Gebelik nefropatisi	-	2
Lupus	1	1
Nefrotik sendrom	-	1
Alport sendromu	-	1
Bilinmeyen nedenler	1	1

Tablo 2. Hastaların ilaç kullanım durumları.

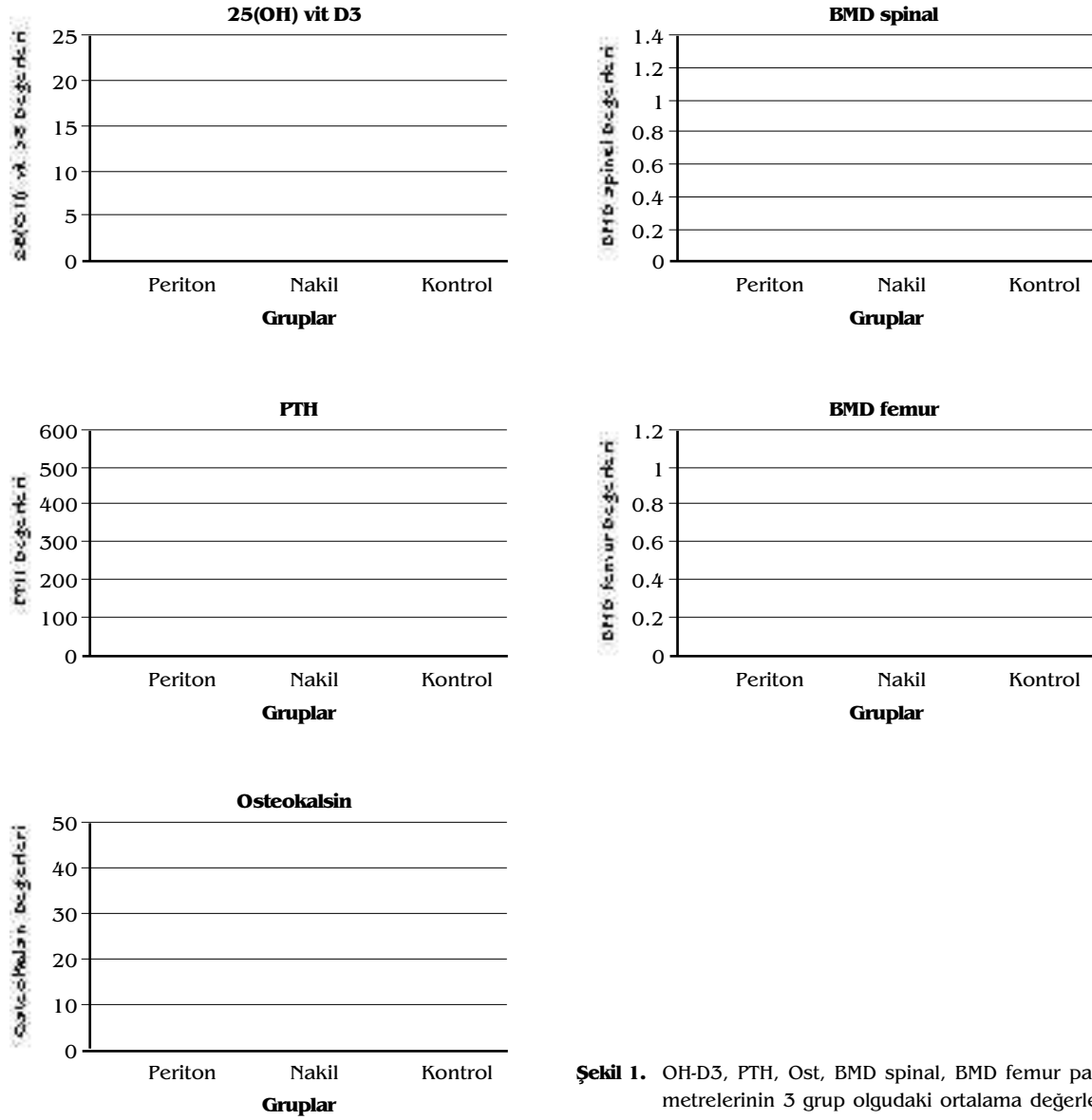
İlaç kullanımı	PD	Nakil
Aktif vitD kullananlar	16	
Ca-fosfor bağlayıcı kullananlar	10	
Fosfor bağlayıcı kullananlar	2	
İmmüsupresanlar		
Takrolimus + Steroid		17
Siklosporin + Steroid		13

kalsin ve ALP düzeyleri yüksek, femur boynu BMD'leri düşük olarak bulundu. Nakil olan hastaların OH-D3 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, PD grubuna göre düşük; PTH düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, PD grubuna göre düşük; osteokalsin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, PD grubuna göre düşük; ALP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, PD grubuna göre düşük; femur boynu BMD'leri kontrol grubuna göre düşük, PD grubuna göre yüksek bulundu.

Tablo 3. PD, nakil, kontrol olgularının OH-D3 (nmol/L), PTH (pg/mL), Ost (ng/mL), BMD spinal (gr/cm^2), BMD femur (gr/cm^2), ALP (U/L) ortalaması±SD değerleri ile gruplar arası karşılaştırma sonucu elde edilen p değerleri.

	PD	Nakil	Kontrol	PD&Kontrol (p)	Nakil&Kontrol (p)
OH-D3	10.20±7.08	22.70±14.82	19.03±8.99	0.000**	0.586
PTH	538.87±692.47	73.64±61.15	36.30±13.62	0.002*	0.008*
OST	44.81±33.47	8.14±10.61	1.84±3.09	0.000**	0.11
ALP	133.32±119.45	64.43±28.63	56.87±18.29	0.007*	0.541
BMD spinal	1.10±0.19	0.96±0.19	1.20±0.12	0.82	0.000**
BMD femur	0.81±0.13	0.85±0.15	1.00±0.16	0.000**	0.001**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$



Şekil 1. OH-D3, PTH, Ost, BMD spinal, BMD femur parametrelerinin 3 grup olgudaki ortalama değerleri.

OH-D3, PTH, Ost, BMD spinal, BMD femur parametrelerinin 3 grup olgudaki ortalama değerleri Şekil 1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezlikli diyaliz hastalarında PTH, osteokalsin düzeylerini yüksek; vitD BMD spinal, BMD femur değerlerini sağlıklı olgulara göre düşük bulduk. Transplant hastalarında sağlıklı olgularla karşılaştırıldığında PTH, osteokalsin ve vitD düzeylerini yüksek; BMD spinal, BMD femur değerlerini ise düşük bulduk.

Kronik renal yetmezlikli hastalar divalan iyon ve vitD metabolizmasındaki değişikliklerin ve paratiroid hiperplazisinin sebep olduğu iskelet sistemi bozukluklarına maruz kalırlar.

Başarılı böbrek transplantasyonu ile renal osteodistrofinin metabolik bozukluklarının çoğu düzeltilebilse de, iyi çalışan bir grefte rağmen hastaların bir kısmında persistan hiperparatiroidizm (2) ve osteopeninin (3) kalıcı ve hatta ilerleyici olabildiği bildirilmiştir. Sekonder hiperparatiroidizm diyaliz hastalarında iyi anlaşılmalı ve önemli bir problem-

dir ve nakil öncesi hastalarda azalan BMD'nin en önemli sebebidir. Başarılı bir böbrek naklinden sonra hastaların PTH'ları sıklıkla normal düzeylere dönerse de ciddi hiperparatiroidisi olanlarda yükseklikler devam edebilir (4). Yapılan çalışmalarda bu persistan hiperparatiroidizmin böbrek yetmezliği süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Parathormon kronik renal yetmezliğin erken dönemlerinde (kreatinin klerensinin 70 ml/dk'nın altına düşmesiyle) yükselmeye başlar ve transplantasyon sonrasında GFR'si düşük olanlarda yüksek kalmaya devam eder denmiştir (2). Bizim çalışmamızda nakil hastalarının PTH düzeyleri diyaliz hastalarına göre oldukça düzelmiş gibi görünse de sağlıklı olgulara göre hala yüksek idi. Bu çalışma kesitsel bir çalışma olduğundan hangi hastalarda nakil öncesi hiperparatiroidizmin persistan seyrettiğini göstermek mümkün olmamakla birlikte nakil grubundaki PTH yüksekliği persistan hiperparatiroidizmden kaynaklanıyor olabilir. Böbrek fonksiyonunun kaybı BMD'yi azaltır; yetişkin diyaliz hastaları üzerinde femur boynundan yapılan bir çalışmada %49 osteopeni, %19.3 osteoporoz gösterilmiştir (5). Nakil sonrası çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada da lomber vertebrada %49 osteopeni ve %21 osteoporoz gösterilmiştir (3). Nakil sonrası osteoporozdan sorumlu tutulan diğer bir faktör immunsupresan tedavidir. Kemik oluşumunun glukokortikoidlerle supresyonu erken ve uzun dönem kemik kaybının patogenezinde önemli rol oynar denmiştir (6). Transplant grubunda serum belirteçlerinin düzelme gösterip kemik dansitesi değerlerinde paralel değişiklik olmaması bu grubun immunsupresan tedavi almasına bağlı olabilir. Bizim nakil hastalarımızın da %43'ü siklosporin ve glukokortikoid, %57'si takrolimus ve glukokortikoid tedavisi almaktaydı. Glukokortikoidlerin kemik oluşumu üzerine etkin inhibisyonu gösterilmiş (7,9), kemik yapım hızını düşürdüğü ve kemik rezorbsiyonunu doğrudan etkilemediği (8,9) söylenmiştir. Steroid alımı ve kemik kitlesi ara-

sında bazı çalışmalarda ilişki bulunmuş (10,11) bazılarında ise ilişki gösterilememiştir (12-14). İnsanlarda yapılan çalışmalarda kortikosteroid dozu ve nakil süresi osteoporoz için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Ancak transplantasyon sonrasındaki zaman içerisinde farklı merkezde uygulanan steroid tedavi protokolleri uniform değildir ve elde edilen sonuçların kortikosteroid uygulamasıyla mı yoksa nakil sonrası süresiyle mi ilgili olduğunu kesin olarak söylemek mümkün değildir (2). Hayvan modellerinde siklosporin ve takrolimus yüksek bir kemik döngü hızı oluşturmuştur (15). Yine siklosporin ve glukokortikoidlerin birlikte uygulanmasının her bir ajanın diğerinin kemik döngüsü üzerindeki etkisini örttüğü ve farklı hastalarda farklı zaman dilimlerinde farklı klinik bulgulara yol açtığı rapor edilmiştir. Julian ve ark. (12) bu duruma şöyle açıklık getirmişlerdir: nakil sonrası dönemin başlangıcında glukokortikoid dozları yüksekken steroid etkisinin baskın olduğunu ve düşük bir kemik döngüsü hızı gözlemlendiğini söylemişlerdir. Birinci yılın sonunda glukokortikoid dozları azaldığında siklosporin ve takrolimusun indüklediği yüksek kemik döngü hızının görünür hale geldiğini söylemişlerdir. Çalışmamızda BMDspinal ve BMD femur değerlerindeki değişiklikler diyaliz ve nakil hastalarında farklılık göstermiştir. Diyaliz hastalarının femur boynu bölgesinde kemik yoğunlukları daha düşük iken nakil hastalarında L2-L4 vertebralarda dansiteleri daha düşük bulunmuştur. Literatürde de DEXA ile alınan BMD sonuçlarının vücudun çeşitli bölgelerinde farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Almont ve ark. (13) lomber bölgede total vücut BMD'si ile karşılaştırıldığında kemik kaybının daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Feber ve ark. (16) vertebral trabeküler kemikte metabolik aktivitenin daha yüksek olması nedeniyle spinal kemik kaybının daha fazla olduğunu ve buranın steroidlerin yan etkilerine daha fazla maruz kaldığını söylemişlerdir. Sonuç olarak kronik böbrek yetmezlikli hastalarda

bozulan kemik metabolizmasına bağlı olarak serum kemik belirteçleri ve kemik yoğunluğu değişiklik gösterir. Böbrek nakli ile kemik metabolizması ve buna ait serum belirteçleri büyük oranda düzeltilebilirken aksine hastaların halen yüksek PTH düzeyleri ve immunsupresan tedavi kemik mineral dansitesindeki bozukluğa katkıda bulunur.

KAYNAKLAR

1. Mucsi I, Almasi C, Deak G, Marton A, Ambrus C, Berta K, et al. Serum 25(OH) vitaminD levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 2005; 64: 288-94.
2. Simon D, Roe, Christine J Porter, Ian M Godber, David J. Hosking, Michael J. Cassidy. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2005; 16: 142-48.
3. Amr A El-Husseini, Amgad E El-Agroudy, Ehab W Wafa, Tarek Mohsen, Mohamed A. Sobh & Mohamed A. Ghoneim. Bone mineral density in live related kidney transplant children and adolescents. *Int Urol Nephrol* 2004; 36: 95-100.
4. Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, Garcia S, Rufino M, Martin B, et al. Parathyroid function in longterm renal transplant patients: importance of pretransplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998; (13 suppl) 3: 94-97.
5. Taal MW, Masud T, Gren D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1922-28.
6. Monier Faugere MC, Mawad HQ, Quanle QI, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1093-99.
7. Canalis E. Effects of glucocorticoidson type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. *Endocrinology* 1983; 112: 931-39.
8. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 629-50.
9. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. Implications to glucocorticoid induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3441-47.
10. Grotz WG, Munding A, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation: A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplant* 1995; 59: 982-86.
11. Wolpaw T, Deal CL, Fleming-Brooks S, Bartucci MR, Schulak JA, Hricik DE. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplant* 1994; 58: 1186-89.
12. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovasky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 3 1991; 325: 544-50.
13. Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994; 66: 52-57.
14. Massari PU, Garay G, Ulla MR. Bone mineral content in cyclosporine-treated renal transplant patients. *Transplant Proc* 1994; 26: 2646-48.
15. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1-7.
16. Feber J, Cochat P, Brailion P. Bone mineral density after renal transplantation in children. *J Pediatr* 1994; 125: 870-75.

Yazışma adresi:

Dr. Nilgün Ankan Başaran
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul
Tel : 0.216 566 40 00
GSM : 0.532 425 88 97
E-posta: basarannilgun@gmail.com
