

RENAL OSTEODİSTROFİ TEDAVİSİNDE VİTAMİN D ANALOGLARININ ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

THE COMPARISON OF THE EFFECTIVITY OF VITAMIN D ANALOGUES IN THE TREATMENT OF RENAL OSTEODYSTROPHY

Dr. Z. Bicik, Dr. F. Türkmen, Dr. I. Yeğenağa, Dr. P. Seymen, Dr. Y. Özel

Haydarpaşa Numune Hastanesi, II. Dahiliye Kliniği - İSTANBUL

ÖZET

Renal osteodistrofi, böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde başlamasına rağmen klinik olarak geç dönemde bulgu vermesi ve sıklıkla acil sorunların öncelikle ele alınmayı gerektirmesi nedeniyle, tedavisine geç başlanan bir komplikasyondur. Bu nedenle renal osteodistrofinin tedavisi güç ve uzun sürelidir.

Renal osteodistrofi tedavisinde en iyi sonucu almak için farklı D vitamini analogları denenmektedir. Biz de çalışmamızda üç hasta grubunda sırasıyla oral I- α D₃, oral kalsitriol ve IV kalsitriol kullanarak sonuçlarını inceledik. Hastanemiz hemodiyaliz ünitesinde Nisan 1995-Ekim 1995 tarihleri arasında kronik hemodiyaliz programında olan hastalar osteodistrofi yönünden tetkik edilerek çalışma protokolüne göre 38 hasta seçildi. Kullanmakta oldukları D vitamini analoguna göre üç gruba ayrıldılar. Çalışmanın başında ve sonunda ölçülen kemik dansitesi, radyolojik ve biyokimyasal parametrelerle farklı D vitaminlerinin etki ve güvenilirlikleri değerlendirildi.

Tedavi grupları arasında farklı sonuçlar alınmasına rağmen, bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ve üç vitamin D analogunun da renal osteodistrofi tedavisinde etkili ve güvenli olarak kullanılabileceğine karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Renal osteodistrofi, Vitamin D analogları

GİRİŞ

Renal osteodistrofi (ROD) tedavisinde farklı formlarda D vitaminlerinin takipte kullanılan parametreleri nasıl etkilediğini görebilmek için bundan sonraki tedavilerimizde yol gösterici olması amacıyla bu çalışma planlandı.

ARAÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi: Kronik düzenli hemodiyaliz tedavisi alan 123 hasta klinik semptomları serum Ca, P, alkalen fosfatase seviyeleri, el bilek, klavikula ve kafa x-ray grafileri ve kemik dansitelerine göre incelendiler.

SUMMARY

Although renal osteodystrophy begins at the early stages of chronic renal failure, because of the symptoms appears at terminal stages and the other complications of chronic renal failure are more urgent, generally the treatment of osteodystrophy is neglected.

There are lots of clinical trials which aimed to take optimum results with vitamin D analogs for treatment osteodystrophy. We investigated the results of p.o I-OC-D₃, p.o calcitriol and IV calcitriol on 38 longterm dialysed patients who were dialysed at the hemodialysis department of Haydarpaşa Numune Hospital. They were divided three groups according to vitamin D analogs which they had been taken. Efficacy and safety of these agents were checked with bone density, radiological and biochemical measurements at the beginning and the end of the study.

It is concluded that; although there are little differences between the results of these three agents, they were not significant statistically. Therefore these agents can be used for the treatment of renal osteodystrophy safely and efficiently.

Key Words: Renal osteodystrophy, Vitamin D analogues

Kemik döngüsünü etkileyebileceği için üç yıldan daha uzun süredir menapozda olan kadınlar, yirmi yaşın altındaki gençler ve diabetes mellituslu hastalar çalışma dışında tutularak osteodistrofi bulgularının renal hastalığa bağlı olduğu kabul edilen 38 hasta seçildi.

Çalışma protokolü: Hastalar altı ay süreyle osteodistrofi yönünden takibe alındı. Almakta oldukları vitamin D analoguna göre üç gruba ayrıldılar. Tedavileri; oral I- α - D₃ 0.25 μ g/gün , oral kalsitriol 0.5 μ g/gün haftada üç kez ve I.V. kalsitriol 0.5 μ g/gün

haftada üç kez biçiminde düzenlendi.

Çalışmanın başında ve sonunda alınan x-ray grafiplerindeki düzelme, kemik dansitesi ve osteokalsin değerlerindeki sabitlik ve artış, PTH ve alkalen fosfataz değerlerindeki düşüş osteodistrofide düzelme kabul edildi. Ayrıca hiperkalsemi, hiperfosfatem ve hepatotoksisite yönünden değerlendirildiler. Serum Ca düzeyleri serum albumin düzeylerine göre düzeltilerek hesaplandı Aneminin osteodistrofi tedavisi üzerine olumsuz etkileri nedeniyle Hb ve Htc değerleri de aylık ölçümlerle izlendi. Bu verilerle her üç ilaç arasındaki etkinlik, yan etki, toksisite farklılıkları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalar diyetle P kısıtlamasına uyumlu olmadığından Ca karbonat tedavisinin yetersiz olduğu olgularda sukralfat eklendi, serum Ca düzeyi üst sınırdaki hastalarda ise tek başına sukralfat verildi

Sekiz hastaya (%25) bikarbonat diyalizi yapıyordu, diyalizat Ca içeriği 0.47gr/dl (1.85 mEq/L) idi. Diğer 26(%75) hastaya ise asetat diyalizi yapıyordu, diyalizat Ca içeriği 0.68gr/dl (2.6mEq/L) idi.

Hasta yaşı, dializ yaşı, dializat içeriği ve alınan diğer ilaçlar (P bağlayıcıları ve Ca içeren diğer ilaçlar) tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde dikkate alınarak hastalar ve gruplar arasında farklılık olmaması sağlandı.

KC enzimlerini yükselten bir patolojinin 1-a(OH) D3 'ün 25 hidroksillenmesi basamağını bozabileceği kaygısı ile KC enzimleri aylık takiplerle kaydedildi.

Rutin biyokimya tetkikleri otoanalizör (Abbol SMA 12) cihazı ile ölçüldü. PTH ve osteokalsin için serumlar kit prosedürüne uygun olarak alınıp -20 °C de bekletildi. PTH; parathormon-IRMA (Medgenix) kitleri ile C terminal olarak RIA yöntemi, osteokalsin; RIA magnetik immünsorbent yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Kemik dansitesi Myriad Ultrasound System Sound Scan 2000 cihazı ile tibia korteksinde ses hızını ölçerek tespit edildi. Cihaz programı içinde yaş, cins, kilo ve boya göre standard düzeltme yapılarak birimlendirildi.

Buna göre:

0-2 yeni başlamış ROD (proflaxi gerekir)

0-(-2) orta şiddette ROD (tedavi gerekir)

-2< şiddetli ROD (yoğun tedavi gerekir) biçiminde sınıflandırıldı.

Kemik x-ray grafipler ise;

0-Hafif trabekülasyon artışı (Normal)

1-Trabekülasyon artışı, kistik oluşumlar (orta dereceli ROD)

2-Artmış deminerilazsayon, kistik oluşumlar, yumuşak doku kalsifikasyonu (ağır ROD) olarak sınıflandırıldı.

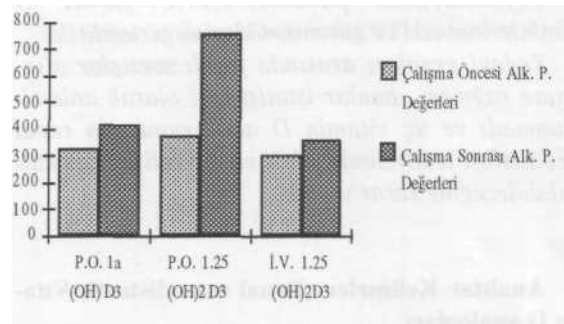
Osteokalsin düzeylerine göre; Osteokalsin yüksek ise yüksek döngülü ROD osteokalsin düşük ise düşük döngülü ROD olarak sınıflandırıldılar.

Kemik biyopsisi ve histomorfometrik inceleme yapılamadığından karışık ROD ayrımı yapılamadı.

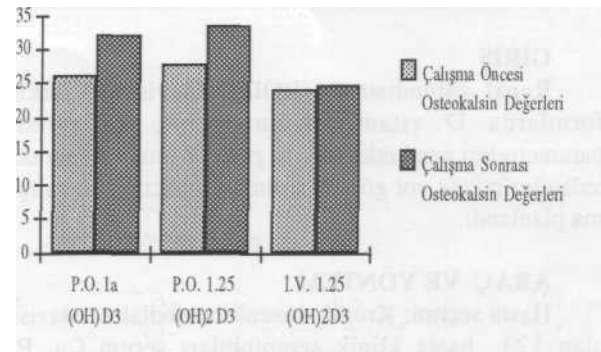
İstatistik: Elde edilen veriler SPSS (Software package for Windows) istatistik programı ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılıklar one-way testi ile standardize edildi. Elde edilen sonuçların anlamlılığı T testi ile ölçüldü.

BULGULAR

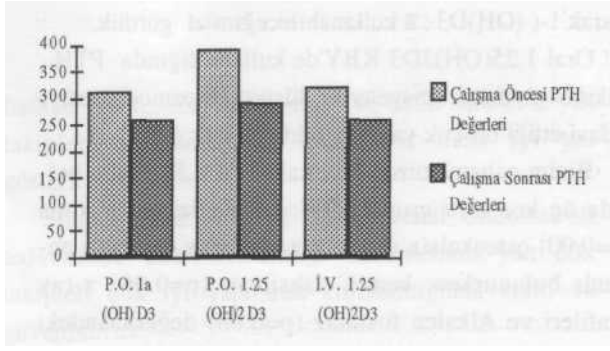
Toplam 38 hasta ile çalışmaya başlandı. Transplantasyon (2), exitus (3), tedavi ve takibe uyumsuzluk (1) nedeniyle toplam 6 hasta çalışma dışı bırakıldı. 32 hastanın 23 (%71.9)'ü erkek, 9 (% 28.1)'ü kadın, yaş ortalaması 43.03±2 (22-72), ortalama diyaliz ayı 28.6+ 22.3, ortalama BUN: 56 ± 12.1 mg/dl, kreatinin: 4.8 ± 2.3 mg/dl, Ca: 8.25 ± 1.4 mg/dl, P : 6.4 + 1.6 mg/dl idi. Bulgular tabloda özetlenmiştir (**Grafik 1, 2, 3, 4**).



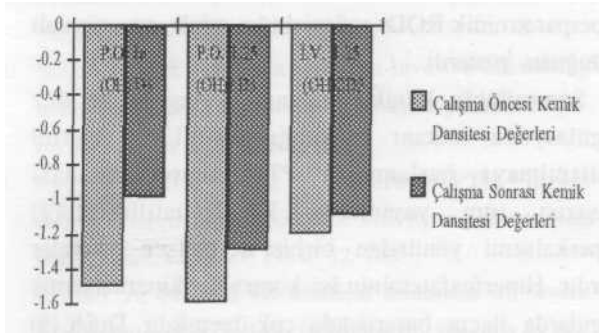
Grafik 1



Grafik 2



Grafik 3



Grafik 4

Çalışma grupları arasındaki farklılık sadece çalışma sonunda osteokalsin düzeyinde anlamlıydı

Çalışma başında	Çalışma sonunda
PTH => p=0.83	PTH => p=0.98
Osteokalsin => p=0.52	Osteokalsin => p=0.04
Kemik Dansitesi => p=0.91	Kemik Dansitesi => p=0.92
x-ray Grafi => p=0.60	x-ray Grafi => p=0.64
Alkale Fosfataz => p=0.86	Alkale Fosfataz => p=0.20

Ayrıca aylık takiplerde AST, ALT, GGT, T.Prot., Alb., Hb, Hct değerlerinde, dializ yaşı, dializat içeriği ve kullanılan ek ilaçlar da gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

TARTIŞMA

Renal kemik hastalığı genellikle semptomatik olduğu döneme gelinceye kadar ihmal edilmektedir, ancak semptomatik olduğunda tanı ve tedaviye başlanırsa ama geç kalınmış olur.

Tanı basamağında esas hedef renal osteodistrofi (ROD) düzeyini ve cinsini belirlemektir. Bu amaca yönelik en değerli tanı aracı halen kemik biyopsisi ve histomorfometrik incelemedir(1). Ancak invaziv biyopsi yöntemi olması ve her ünite yapılamamasından dolayı histomorfometrik ölçümlere en yakın sonuçları verebilecek noninvaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla PTH, Ca, P, Alkale fosfataz uzun zamandır kullanılmakta ama Alüminyum (Al)'a bağlı kemik hastalığı ve karışık tip ROD'yi ayırmakta yetersiz kalmaktadır.

Son yıllarda osteoblastik aktivite indeksi olarak: Kemik alken fosfatı (BAP) Osteokalsin (kemik Gla proteini=BGP), Tip I prokollagen C terminal propeptid (PICP) kullanılmaktadır.

Osteoklastik aktivite indeksi olarak da; Tartaral rezistan asid fosfat (TRAP), Tip I kollagen telopeptid (ICTP), pyridinyum zincirleri (PYD ve DPD) kullanılmaktadır (2).

PTH'nin biyolojik olarak aktif kısmı N-PTH olmasına rağmen inert olan C-PTH'nin tamamı glomerüller filtrasyonla atıldığı için uzun süreli çalışma-

		LAY	2. AY	3. AY	4. AY	5. AY	6. AY
P.O. 1a(OH)D3 n=12	Ca	7,7	8,2	7,4	7,8	7,7	8,2
	P	6,8	7,0	7,0	6,4	6,6	6,0
	AlkP	325,8	312,5	287,3	352,7	414,4	415,7
	Kemik Dansite	-1,5	-	-	-	-	-1,0
	PTH	312,0	-	-	-	-	262,9
	Osteokalsin	26,0	-	-	-	-	31,5
P.O. 1,25 (OH)2 D3 n= 14	Ca	8,7	8,3	8,2	8,2	8,2	8,5
	P	6,0	6,5	6,7	7,3	6,4	6,7
	AlkP	372,0	427,4	442,2	519,0	668,7	757,9
	Kemik Dansite	-1,6	-	-	-	-	-1,3
	PTH	391,0	-	-	-	-	284,0
	Osteokalsin	27,5	-	-	-	-	33,2
İ.V. 1,25 (OH)2 D3 n=6	Ca	8,5	8,6	8,5	8,4	8,7	10,2
	P	5,6	5,0	6,9	6,8	6,7	6,0
	AlkP	309,3	326,1	324,1	358,5	272,6	361,6
	Kemik Dansite	-1,2	-	-	-	-	-1,1
	PTH	321,0	-	-	-	-	264,5
	Osteokalsin	23,5	-	-	-	-	24,1

lard'a kanda birikimi renal yetmezlik ve ROD düzeyi ile yakından ilişkili bulunmuştur (3). Birçok çalışmada C-PTH' nın sekresyon fazını yansıtmada yeterli olduğu gösterilmiştir.

Kemik dansitesi iliak kemik histomorfometri ile korelasyon göstermiştir (1) fakat mineralizasyonda düzelme sağlansa bile kollagen yapı bozukluğu devam ediyorsa dansite ölçümleri hatalı (+) sonuç verebilir (1).

Biz çalışmamızda osteoklastik indeks olarak C-PTH, osteoblastik indeks olarak osteokalsin (BGP) değerlerini ölçtük. Ayrıca kemik dansitesi, klavikula ve el bilek x-ray grafileri ile birlikte değerlendirdik.

PTH ve osteokalsin seviyelerine göre değerlendirildiğinde tüm hastaların hiperparatroidik ROD olduğu gözlemlendi. Ancak kemik biyopsisi ve histomorfometrik ölçümleri yapılamadığı için karışık ve Al 'a bağlı ROD ayırımı yapılamadı.

PTH 'nm hematopoez için bir üremik toksin olduğu ve osteodistrofi tedavisi sonucunda aneminin daha kolay düzeltilebileceği düşünülmektedir (4). Bu nedenle hastalarımızda aylık Hb ve Hct takipleri yapıldı ve tüm hasta gruplarında yükselme gözlemlendi. Bu hastaların hepsi aynı zamanda her dializ seansı sonrasında 50 U/kg Hu Epo kullanıyorlardı.

ROD'de ilk kullanılan D vitamini oral kalsitrioldür. 1980 'li yıllarda elde edilen 1-((OH)D3 derivesinin oral ve IV kullanımı bir çok çalışmada izlenmiş ve dolaşımdaki 1.25(OH)2D3 seviyelerinde^e), Ca'un intestinal absorpsiyonunda artma, PTH, Alkalen fosfataz düzeylerinde azalma yaparak ROD'de düzelme sağladığı gözlemlenmiştir. 1-((OH)D3 'ün oral intermittant, oral pulse ya da IV pulse uygulamalarının birbirine üstünlüğü tartışmalıdır (6). Dialize girmemiş erken renal yetmezlikli hastalarda profilaksinin etkili ve güvenli olduğunu iddia eden yazılara (7) karşılık, kemik ve mineral metabolizmasında düzelmeye birlikte renal yetmezlik seyrini hızlandırdığını gösteren çalışmalar da vardır (8). Bizim çalışmamızda oral 1- a D3 0.25 µg/gün, haftada üç kez kullanan grupta PTH düzeyinde anlamlı (p=0.02) bir azalma, osteokalsin (p=0.00) ve kemik dansite (p=0.00) ölçümlerinde anlamlı yükselme tespit edildi, bu parametreler sadece çalışmanın başında ve sonunda ölçülebildiği için değişimin başladığı dönem tespit edilemedi PTH düşerken, osteokalsin ve dansitenin yükselmesi ROD tedavisinde etkili olduğunu; tedaviyi kesecek düzeyde hiperkalsemi ve hiperfosfatemi ve KC enzimlerinde yükselme yapmaması ile güvenli

olarak 1-((OH)D3 ' ü kullanabileceğimizi gördük.

Oral 1.25(OH)2D3 KBY'de kullanıldığında PTH, Alkalen fosfataz seviyelerini düşürerek osteodistrofiyi tedavi ettiği bir çok yayında bildirilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda oral kalsitriol 0.5 µg/gün haftada üç kez alan grupta PTH değerlerindeki azalma (p=0.00) osteokalsin değerlerindeki artış (p=0.00) anlamlı bulunurken, kemik dansitesi, (p=0.06) x-ray grafileri ve Alkalen fosfataz (p=0.08) değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tedaviye ara verilmesini gerektirecek hiperkalsemi ve hiperfosfatemi olmaması oral kalsitriolün de hiperparatroidik ROD tedavisinde etkili ve güvenli olduğunu gösterdi.

Son yıllarda klinikte kullanım kolaylığı ve doz regülasyonu imkanı sağladığı için I.V. kalsitriol kullanılmaya başlanmıştır. PTH supresyonundaki başarısı tüm yayınlarda kabul edilirken (9) hiperkalsemi yönünden birbiri ile çelişen yayımlar vardır. Hiperfosfateminin iyi kontrolü hiperkalsemik olgularda ilacın başarısında çok önemlidir. Diğer iki ilaçta olduğu gibi Ca seviyeleri iyi monitorize edilerek, dializat Ca içeriği düşürüldüğünde ilacın PTH supresyonu daha etkili olmaktadır (10) Ünitimizde diyalizat Ca içeriğini düşürme imkanı olmadığından sadece serum Ca düzeyleri takip edilebildi.

Bizim çalışmamızda I.V. 1.25(OH)2D3 kullanan grupta PTH düzeylerinde düşme (p= 0.2), osteokalsin seviyelerinde (p=0.86) ve kemik dansitesinde yükselme (p=0.43) saptanmış; Alkalen fosfataz ve x-ray grafilerinde anlamlı değişim gözlemlenmemiştir. Erişkin ROD'de tedaviye yanıt klasik radyografik incelemelerde bir yıldan önce gösterilememektedir (11).

Her üç ilacın sonuçlarına tek tek bakıldığında 1-a(OH)D3 ve oral 1.25(OH)2D3 tedavilerinin sonuçları daha başarılı gibi görünmektedir. Ancak gruplar arasında başlangıç ve çalışma sonunda alınan değerler arasındaki farklılıklar test edildiğinde (one way testi) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna göre; ROD tedavisinde her üç ilacı da güvenle kullanabileceğimiz söylenebilir. Buna karşılık dializ sonrasında I.V. uygulanacak bir ilaç tedaviye uyum konusunda güvenliği sağlamaktadır. Bu nedenle I.V. kalsitriol kullanımı düzenli tedavi yönünden daha güvenlidir.

Kullandığımız ilaçların ROD üzerine olan etkilerini kemik biyopsisi yapamadığımız için indirekt olarak gözleyebildik. Bu nedenle daha

hassas yöntemler kullanarak ve uzun süre (1-2 yıl) takiplerle yapılacak yeni çalışmalar daha iyi yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak ; her üç ilaç da renal osteodistrofi tedavisinde doz , doz aralığı düzenlemesi, yan etki takipleri çok iyi yapılarak kullanıldığında etkili ve güvenlidirler.

KAYNAKLAR

1. Malluche and Faugere. Renal bone Disease, Kid Int 1990, 38,:193-211
2. Schmidt-Gayk H, Drüeke T. Non-invasive circulating indicators of bone metabolism in uraemic patients. Nephrol DialTrans 1996;11:415-416.
3. Faugere MC, Reitz R: Serum PTH levels reflect preferentially osteoblastic activity in patients with renal failure. Clin Res, 1984; 32: 763.
4. Argiles A, Mourad G: Medical treatment of severe hyperparathyroidism and its influence on anaemia in end stage renal failure: Nephrol Dial Trans, 1994; 9: 1809-1812
5. Papapoulos S E, Berg H: Circulating 1,25(OH)2D3 after I.V. 1-a(OH)D3 in patients on regular hemodialysis, Neph Dial Trans, 1988; 3: 647-650.
6. Brandi L, Nielsen P.K. 1-a(OH)D3 ,I.V. or oral pulse therapy in patients on high or/and low Ca²⁺ hemodialysis: XII. International Nephrology Congress, Israel-Jerusalem, 13-18 June 1993, 8.
7. Canis J A: The use of alfacalcidol in the prevention of bone disease in early renal failure, XII. International Nephrology Congress, Israel-Jerusalem, 13-18 June 1993, 12.
8. Cams J A, Cundy T: Treatment of renal bone disease with 1-a(OH) derivatives of vitamin D3. Quart J Med New Series XLVIII1979: 190 :289-322.
9. Soypaçacı Z, San A: Renal osteodistrofi tedavisinde oral ve I.V. pulse calcitriol tedavisinin karşılaştırılması: XII. Ulusal Böbrek Hastalığı, Dializ ve Transplantasyon Kongresi, 1994: 51
10. Delmez J A, Tindira C: Parathyroid hormone suppression by I.V. 1,25 dihydroxyvitamin D3. J Clin Invest 1989; 83: 1349-1355.
11. Soien Madsen: Calcium and phosphate metabolism in chronic renal failure with particular reference to the effect of 1-a(OH) D3. Acta Medica Scandinavia, Supp. 1980,638: 48-84