

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEMODİYALİZ YETERLİLİĞİNİN HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF ADEQUATE HEMODIALYSIS ON HOMOCYSTEINE LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Ramazan Çetinkaya, Ali Rıza Odabaş, Esin Aktaş*, Yılmaz Selçuk

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, *Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

ÖZET

Amaç: Bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olan hiperhomosisteinemi kronik hemodiyaliz hastalarında yaygındır. Kronik hemodiyaliz hastalarında hemodiyaliz etkinliğinin homosistein düzeylerine etkisi araştırma konusudur. Folik asid tedavisi ile homosistein düzeyleri düşmekle birlikte bir çok hastada normal homosistein düzeyleri sağlanamaz. Biz hemodiyaliz etkinliğinin homosistein düzeylerine olan etkisini araştırdık.

Materyal ve metod: Bir yıldan daha uzun süre hemodiyalize giren, B_n ve folik asid kullanmakta olan 30 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda Kt/V oranları, serum albümin, diyaliz öncesi ve sonrası total serum homosistein (tsHcy), folik asid ve kobalamin düzeyleri ölçüldü. Nonparametrik 'Wilcoxon's rank, Spearman rank korelasyon ve multiple linear regresyon' testleri istatistiksel analizde kullanıldı.

Sonuçlar: tsHcy, diyaliz öncesi 10.7±9.0 (3.55-37.7) $\mu\text{mol/L}$, diyaliz sonrası 5.3±4.29 (2.25-23.85) $\mu\text{mol/L}$ bulundu ($p=0.004$). tsHcy ile Kt/V 1.26±0.15 (0.86-1.5), ve serum albümin düzeyleri 3.58±0.39 (2.7-4.2) g/dl arasında anlamlı ilişki vardı ($r=-0.621$, $p<0.0001$, $r=-0.764$, $p<0.0001$). tsHcy ile serum B₁₂ vitamin düzeyleri 637.5±181.7 (260-983) pg/ml arasında anlamlı ilişki yokken ($r=-0.3$, $p=0.107$), folik asid düzeyleri 12.2±5.2 (3-20) ng/ml ile anlamlı ilişki vardı ($r=-0.830$, $p<0.0001$). Kt/V ve serum folik asid düzeyleri tsHcy için bağımsız belirleyiciler olarak bulundu ($r=-0.387$, $p=0.003$, $r=-0.487$, $p=0.001$).

Tartışma: tsHcy ile Kt/V, serum albümin düzeyleri ve folik asid düzeyleri arasında anlamlı ilişki görülmektedir. Sonuç olarak diyaliz yeterliliği, serum albümin ve folik asid düzeyleri tsHcy düzeyleri üzerinde etkili faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: Homosistein, hemodiyaliz yeterliliği, kronik renal yetmezlik

ABSTRACT

Background: Hyperhomocysteinaemia, which is an independent cardiovascular risk factor, is common in chronic haemodialysis (HD) patients. In chronic haemodialysis patients, the effect of dialysis adequacy on homocysteine levels is object of research. Treatment with folic acid lowers tHcy in haemodialysis patients. However, in most patients normohomocysteinaemic levels can not be provided. We studied the influence of dialysis adequacy on homocysteine levels.

Material and method: Thirty patients were taken in this study. They had entered in dialysis for more than one years and also taken B₁₂ and folic acid. Kt/V ratios, serum albumine, folic acid, B₁₂, predialysis and postdialysis total serum homocysteine (tsHcy) were measured in-patients. Non-parametric 'Wilcoxon's rank, Spearman rank correlation and multiple linear regression' tests were used in statistically analysis.

Results: tsHcy were found predialysis as 10.7±9.0 (3.55-37.7) $\mu\text{mol/L}$ and postdialysis 5.3±4.29 (2.25-23.85) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0.004$). Predialysis tsHcy correlated significantly with Kt/V 1.26±0.15 (0.86-1.5) and serum concentrations of albumin 3.58±0.39 (2.7-4.2) gr/dl ($r=-0.621$, $p<0.0001$, $r=-0.764$, $p<0.0001$) respectively. There was not a meaningful relation between tsHcy and serum cobalamines 637.5±181.7 (260-983) pg/ml ($r=-0.3$, $p=0.107$). In contrary tsHcy correlated significantly with serum folic acid 12.2±5.2 (3-20) ng/ml ($r=-0.830$, $p<0.0001$). In a multiple linear regression analysis, Kt/V and serum folic acid levels significantly predicted tsHcy ($r=-0.387$, $p=0.003$, $r=-0.487$, $p=0.001$).

Conclusions: It was seen that there was a meaningful relation between tsHcy and Kt/V, serum concentrations of albumin and folic acid levels. In conclusion; dialysis adequacy, serum concentrations of albumin and folic acid are effective factors on tsHcy levels.

Key words: Homocysteine, hemodialysis adequacy and chronic renal failure

GİRİŞ

Mekanizması tam bilinmemekle beraber hiperhomosisteineminin ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu, son yıllarda sayıları giderek artan birçok çalışmada gösterilmiştir(1-3). Folik asid, homosistein düzeylerinin düşürülmesi için kullanılan etkin ve güvenli bir ilaç olmakla birlikte; klinik olarak yararlarının ortaya konulması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (4,5).

Aterosklerotik damar hastalıklarının önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, hiperhomosisteinemi normal popülasyona göre çok daha sıktır. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda folik asid sıklıkla kullanılmakta ve homosistein düzeylerinde %30-50 oranında bir düşüşe neden olmaktadır. Yine değişik çalışmalarda bir diyaliz seansı boyunca homosistein miktarında %50'ye varan azalmanın olduğu, ancak homosistein düzeylerinin diyalizden 48 saat kadar sonra eski düzeylerine yükseldiği gösterilmiştir. Buna karşın uzun dönemde hemodiyaliz yeterliliğinin hiperhomosisteineminin tedavisindeki yeri tam olarak bilinmemektedir (6-9),

Çalışmamızda kronik hemodiyaliz hastalarında diyaliz öncesi tsHcy düzeyleri ile diyaliz yeterliliğinin bir göstergesi olan Kt/V, serum albümin düzeyleri, serum folik asid ve B12 vitamin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymak amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Merkezinde bir yıldan daha uzun süredir hemodiyalize giren 30 hasta, çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalardan 19'u kadın, 11'i erkekti. Yaş ortalamaları 37.9 ± 12.7 (19-64) yıldır. Hastaların tamamı haftada 3 kez 4'er saat, bikarbonatlı diyalizatla, low-flux, 1.2-1.4 m² diyaliz membranları kullanılarak, 300-350 ml/dk kan akım hızı ve 500 ml/dk diyalizat akım hızıyla hemodiyalize giriyordu. Hastaların tamamı en az 3 aydır 5 mg/gün folik asid ve 2 mg/hafta B12 kullanmaktaydı. Hastalardan 12'si eritropoietin kullanıyordu. Kronik böbrek yetmezliği nedeni 6 hastada diabetik nefropati, 7 hastada glomerulonefrit, 5 hastada kronik pyelonefrit, 3 hastada hipertansiyon, 4 hastada diğer nedenlerdi. Beş hastada etiyojoloji belli değildi.

Haftanın ilk diyalizinden önce, 12 saatlik açlık sonrası ve diyalizin sonunda 5'er ml venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri buz içersine konuldu. En geç 30 dakika içinde santrifüj edildi. tsHcy düzeyleri ölçülünceye kadar 5 gün boyunca serumlar -20 °C'de saklandı. tsHcy düzeyleri Atatürk Üniversitesi Tıp

Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında tam otomatik 'Labotech ELISA' cihazında 'enzyme immunoassay method' ile Axis Homocysteine EIA (Axis-Shield AS) hazır ticari kitler kullanılarak ölçüldü (10). Aynı anda diyaliz öncesi alınan kanlarda serum albümin, kan üre azotu ve serum kreatinin düzeyleri rutin biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Serum folik asid ve kobalamin düzeyleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında "Automated chemiluminescence system method" ile ACS 180 cihazında folat catalog number 672215 ve B12 catalog number 104518 hazır ticari kitleri kullanılarak tayin edildi.

Her ayın ilk diyalizinde; $Kt/V = -\ln(R-0.008xt) + (4+3.5xR) \times UF / W$ formülüyle (11) Kt/V hesaplanarak son 3 aylık ortalamaları bulundu.

Diyaliz öncesi ve sonrası tsHcy düzeylerinin karşılaştırılmasında nonparametrik Wilcoxon's rank testi, diyaliz öncesi tsHcy düzeyleri ile Kt/V, serum albümin, serum folik asid ve serum B12 vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için nonparametrik Spearman rank korelasyon testi ve tsHcy düzeylerine etki eden bağımsız faktörleri araştırmak için multiple linear regresyon testi istatistiksel analizde kullanıldı.

BULGULAR

tsHcy diyaliz öncesi 10.7 ± 9.0 (3.55-37.7) µmol/L, diyaliz sonrası 5.3 ± 4.29 (2.25-23.85) µmol/L ölçüldü. Diyaliz sonrası değer diyaliz öncesine göre anlamlı olarak düşmüştü ($p=0.004$). **Tablo 1**'de tsHcy düzeyleri gösterilmiştir.

Serum albümin düzeyleri $3.5810.39$ (2.7-4.2) g/dl olarak bulundu. Üç aylık ortalama Kt/V 1.26 ± 0.15 (0.86-1.5) idi. tsHcy düzeyleri ile Kt/V ve serum albümin düzeyleri arasında anlamlı ilişki vardı ($r=-0.621$, $p<0.0001$, $r=-0.764$, $p<0.0001$).

Serum B₁₂ vitamin düzeyleri 637.5 ± 181.7 (260-983) pg/ml, folik asid düzeyleri 12.2 ± 5.2 (3-20) ng/ml olarak bulundu. Diyaliz öncesi tsHcy düzeyleri ile serum B₁₂ vitamin düzeyleri arasında anlamlı ilişki yokken ($r=-0.3$, $p=0.107$), folik asid düzeyleri ile aralarında anlamlı ilişki vardı ($r=-0.830$, $p<0.0001$). **Tablo 2**'de tsHcy ile Kt/V, serum albümin, folik asid ve B₁₂ vitamin düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Yapılan multiple linear regresyon analizinde Kt/V ve serum folik asid düzeyleri tsHcy'i etkileyen bağımsız faktörler olarak saptanırken ($r=-0.387$, $p=0.003$, $r=-0.487$, $p=0.001$) serum albümin düzeyleri bağımsız bir faktör olarak izlenmedi ($r=-0.214$, $p=0.132$).

Tablo 1: Diyaliz öncesi ve sonrası tsHcy $\hat{\text{mol/L}}$ düzeyleri

Diyaliz Öncesi	Diyaliz Sonrası	P
10.7 \pm 9.0 (3.55-37.7)	5.3+4.29(2.25-23.85)	=0.004

Tablo 2: tsHcy, Kt/V, serum albümin, serum folik asid ve B₁₂ vitamin düzeyleri

	tsHcy $\hat{\text{mol/L}}$ 10.7+9.0 (3.55-37.7)	
Kt/V	1.26+0.15(0.86-1.5)	=-0.621, <0.0001
Albümin (g/dl)	3.58 \pm 0.39 (2.7-4.2)	=-0.764, <0.0001
Folik asit (ng/ml)	12.215.2(3-20)	=-0.830, <0.0001
B12(pg/ml)	637.5+181.7(260-983)	=-0.3, =0.107

TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda homosisteinin eliminasyonu tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla yavaşlamaktadır. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında hiperhomosisteinemi son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda daha sıktır. Kronik hemodiyaliz hastalarında homosistein düzeylerinin düşürülmesi aterosklerotik hastalıklara bağlı gelişen morbidite ve mortalitenin azaltılması için gereklidir. Bunun sağlanması için kullanılacak tedavi yöntemleri ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmıştır. Düzenli olarak folik asid, β^{\wedge} vitamini ve pridoksin verilmesi kullanılan en yaygın yöntemdir (12,13).

Kronik hemodiyaliz hastalarında diyaliz etkinliğinin hiperhomosisteineminin tedavisinde etkisinin olup olmadığı bazı çalışmalara konu olmuştur. Hemodiyalizde diyalizata homosistein geçmekte ve her diyaliz seansı boyunca homosistein düzeylerinde %50'ye varan azalmalar olmaktadır. Ancak uzun dönemde diyalizle temizlenen homosistein miktarının hiperhomosisteineminin tedavisinde etkisinin fazla olmadığı gösterilmiştir. Diyaliz seansını takip eden 48 saat içinde homosistein düzeyleri diyaliz öncesi değerlere yeniden ulaşmaktadır. Diyaliz yeterliliğinin bir ölçüsü olan Kt/V değerleri ile daha düşük homosistein düzeyleri sağlanması arasında korelasyon olduğunu gösteren bir çalışmada, aynı zamanda serum albümin ve folik asid düzeylerinin de hiperhomosisteineminin tedavisinde etkin parametreler olduğu ifade edilmektedir. Bunda diyalizle temizlenen homosistein miktarından daha çok etkin diyalizin hastanın beslenme ve klinik durum gibi diğer parametreleri üzerine olan etkilerinin rol oynadığı düşünülmektedir (9).

Çalışmamızda tsHcy düzeyleri ile serum albümin, Kt/V değerleri ve serum folik asid düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptadık. Buna karşın serum B12 vitamin düzeyleri ile tsHcy düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Diyaliz yeterliliği ile ilgili bir parametre olan Kt/V ve serum albümin düzeyleri ile tsHcy düzeyleri arasındaki bu ilişki hastalarda hiperhomosisteineminin tedavisinde etkin diyalizin ve serum albümin düzeylerinin önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Arnadottir ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde homosistein düzeyleri ile Kt/V ve serum albümin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanırken; serum albümin düzeylerinin homosistein üzerinde bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.

Ancak bizim çalışmamızda farklı olarak Kt/V değeri bağımsız bir belirleyici olarak ortaya çıkarken, serum albümin düzeyi ile tsHcy düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmasına karşın bağımsız bir belirleyici olarak izlenmemiştir. Kt/V dikkate alınmaksızın yapılan istatistiksel değerlendirmede ise serum albümin düzeyleri bağımsız belirleyici olarak izlenmiştir.

Biz yine serum folik asid düzeylerini tsHcy düzeyleri üzerinde etkili olan bağımsız bir belirleyici olarak bulduk. Özellikle bunun homosistein metabolizmasıyla ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Homosisteinin vücutta temel kaynağı metionin aminoasididir. Metil transfer reaksiyonunu takiben adenosil homosistein hidrosillenerek homosistein ortaya çıkar. Bu işlem temel olarak karaciğerde gerçekleşir. Günlük olarak sağlıklı bir kişide 20000 μmol homosistein sentez edilmekte bunun 1200 μ^{\wedge} ioru plazmaya geçmektedir. Günlük idrarla atılan homosistein miktarı yaklaşık 10 μ^{\wedge} iordur. Yıkımı hepatositlerde ve proksimal tubuler hücrelerde enzimatik yolla olur. İrreversibl olarak transsülfirasyon ve remetilasyon işlemleri ile metabolize edilir. Bu süreçlerde folik asid, B12 vitamini ve pridoksin kofaktör ve enzim substratları olarak görev alırlar. Özellikle pridoksin ve B₁₂ vitaminin görev aldığı transsülfirasyon yolunda meydana gelen küçük yetersizliklerde tsHcy düzeylerinde hafif bir artış olmasına karşın, folik asit ve B₁₂ vitamininin hayati rol oynadıkları remetilasyon yolunda bu vitaminlerin eksikliği yada genetik bozukluklara bağlı oluşan yetersizlik hafif derecede bile olsa tsHcy düzeylerinde önemli artışlar olduğu saptanmıştır (12-15).

Sonuç olarak kronik hemodiyaliz hastalarında tsHcy düzeyleri üzerinde özellikle etkin diyaliz ve folik asid kullanımı bağımsız belirleyici faktörlerdir. Yanısıra serum albümin düzeyleri ile düşük tsHcy düzeyleri arasında anlamlı ilişki vardır.

KAYNAKLAR

1. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.
2. Keebler ME, De Souza C, Fonseca V. Diagnosis and treatment of hyperhomocysteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:54-63.
3. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
4. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
5. Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest Jr. Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B₁₂, B₆, pyridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol* 1995;75:1107-1111.
6. Kaplan LN, Mamer OA, Hotter LJ. Parenteral vitamin B₁₂ reduces hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Clin Invest Med*. 2001 ;24:5-11.
7. Al-Ahmad A, Sarnak MJ, Salem DN, Konstam MA. Cause and management of heart failure in patients with chronic renal disease. *Semin Nephrol*. 2001;21:3-12.
8. Van Tellingen A, Grooteman MP, Bartels PC, et al. Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001 ;59:342-347.
9. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Huitberg B. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:142-146.
10. Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK. An enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998;44:311 - 316.
11. Daurgidas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205-1213.
12. Guttormsen AB, Schneede J, Ueland P, Refsum H. Kinetics of total plasma homocysteine in subject with hyperhomocysteinemia due to folate or cobalamin deficiency. *Am J Clin Nutr* 1996;63:194-202.
13. Sunder-Plassmann G, Winkelmayr G, Fodinger M. Therapeutic potential of total homocysteine-lowering drugs on cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9:2637-2651.
14. Van Guldener C, Robinson K. Homocysteine and renal disease. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:313-324.
15. Henning BF, Riezler R, Tepel M, et al. Evidence of altered homocysteine metabolism in chronic renal failure. *Nephron* 1999;83:314-322.