

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASINDA OLGULARIN RENAL TUBULER ASİDOZ YÖNÜNDEN İNCELENMESİ

THE EVALUATION OF RENAL TUBULER ACIDOSIS FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION

Dr. A. Özdemir*, Dr. I. Yegenâga, Bakioglu*, Dr. D. Güzey**, Dr. F. Türken*, Dr. İ. Titiz***
Dr. B. Güven*, Dr. Z. Bicik*, Dr. P. Seymen*, Dr. M. Aydın, Dr. Y. Özel*

Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği ve Hemodilaliz ünitesi*, Vakıf Guraba Hastanesi Cerrahi Kliniği**, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Hastanesi 1. Cerrahi Kliniği ve Transplantasyon Ünitesi***, İSTANBUL

ÖZET

42'si canlı vericiden, 33'ü kadavradan olmak üzere böbrek nakli yapılan toplam 75 olgu renal tubuler asidoz (RTA) yönünden incelendi. Komplet veya inkomplet asidoz saptanan 41 olgu (% 54.66) tip-I, tip-II ve tip-IV RTA yönünden irdelendi. Asidozu olan olgularla proteinüri, hipertansiyon, red sayısı, cyclosporin-A (CycA) düzeyleri, doku uyumu, hiperparatiroidi, transplantasyon cinsi ve yaşı arasındaki ilişki araştırıldı ve istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Transplantasyon sonrası RTA'un tek bir patogeneze den ziyade multifaktöriyel olabileceği ve hemen her transplantasyon sonunda bir dönem ortaya çıktığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler : Renal transplantasyon, renal tubuler asidoz

GİRİŞ

Böbrek naklinden sonra RTA'a bağlı hiperkloremik metabolik asidoz ilk kez 1967'de Massry ve arkadaşları tarafından olgu bildirimini olarak açıklandı (1, 2). Takip eden çalışmalarda, transplantasyon sonrası RTA sıklığının yanısıra, çeşitli patogenetik faktörlere dikkat çekildi. Moorkerjee, Gault ve Dossctor tarafından transplantasyon sonrası RTA'un akut red atakları ile ilişkisine dikkat çekildi (2). Gyory ve yardımcıları ile Better ve yardımcıları tarafından, erken posttransplant dönemde meydana gelen bazı RTA olgularında gözle-

SUMMARY

42 living related, 33 cadaveric; totally 75 renal transplanted patients were studied in point of renal tubuler acidosis during their follow up period. 41 patients (% 54.66) who showed complet and incomplet renal tubuler acidosis classified as type-I, type-II and type-IV based on biochemical parameteres. The cases were groupped as the patients with acidosis, without acidosis and type-1, type-II, type-IV renal tubuler acidosis. Each of these group of patients serum creatinin levels, proteinuria, hypertension, rejection periods, serum Cyc. A levels, tissue compatibility, hyperparatyroidism, type of transplantation, transplantation duration compared to each other istatistically and no significant correlation were found between them ($p>0.05$).

As it is written before patogenesis of renal tubuler acidosis following renal transplantation is multifactorial. It is very difficult to find out only one responsible reason. It can appear any time almost every after transplantation and most of the time without treating it can easily dissappear.

Key Words: Renal transplantation, renal tubuler acidosis.

nen kendiliğinden düzelme nedeniyle patogeneze de iskemik tubuler hasarın rolü olabileceğine işaret edildi d).

1971'de Wilson ve Siddiqui, bazı olgularda idrar asidifikasyon bozukluğunun 1-3 yıl kadar uzun sürdürdüğünü ve kronik red klinik özelliklerinin gelişmesine eşlik ettiğini gözlediler. Bu gözlemden hareketle distal RTA'un kronik redde sebep olan immünolojik hasarın sonucu olabileceği ileri sürüldü (2).

Daha sonraki yıllarda izole aldosteron eksikliğine bağlı RTA olguları bildirildi (3, 4, 5). İmmüno-supresif tedavi protokolüne Cyc. A'nın girmesi ile, bu ilacın

RTA ile olası ilişkisine işaret eden çalışmalar yayınlandı (5).

Bu tarama çalışmasında, mevcut bilgiler ışığında posttransplant RTA sıklığı ile ileri sürülen çeşitli faktörlerle ilişkisi irdelendi.

MATERYAL VE METOD

42'si canlı vericiden, 33'ü kadavradan böbrek nakli yapılan 31'i kadın, 44'ü erkek toplam 75 olgu RTA yönünden tarandı. Baz açığı (BE) > 6 mEq/lt. olan olgular asidozu olan gruba alındı ve 41 olguda (% 54.66) saptandı. Bu olgulardan kan pH > 7.35 olanlar kompanse, pH < 7.35 olanlar dekompanse olarak gruplandırıldı. Kompense ve dekompanse asidozu olan toplam 41 olgu idar pH'sına göre iki alt gruba ayrıldı, idrar pH < 5.5, serum aldosteron düzeyi normal, serum potasyum (K⁺) düzeyi normal veya düşük olan 23 olgu Tip-II (Proksimal) RTA, idrar pH > 5.5 olan olgulardan serum K⁺ > 5 mEq/lt olan 3 olgu Tip-IV RTA ve serum K⁺ < 5 mEq/lt. olan 15 olgu Tip -I (Distal) RTA olarak değerlendirildi.

Toluol eklenmiş 24 saatlik idrarda klorür (CO, sodyum (Na⁺), K⁺, kalsiyum (Ca⁺⁺), fosfat (PO₄["]), protein, glikoz ve kreatinin bakıldı. İdrar pH, çalışmanın yapıldığı gün sabah yaptırılan taze idrarda stick ile ölçüldü. İdrar toplandığı gün serum kreatinin, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl["], fosfor, ürik asid, Cyc-A, parathormon ve aldosteron ve kan proteinleri tayini için kan örneği alındı. Aynı gün arter kan gazına bakıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgular hipertansiyon, üriner enfeksiyon ve kalb yetmezliği yönünden sistemik mua-

yene ve tetkike tabi tutuldu ve bu yönden bulgu saptanan olgular çalışmaya alınmadı. Olgularda graft ultrasonografik tetkikinde obstrüktif bulgu saptanmadı.

Tüm olgularda immünosupresif tedavi dışında idrar asidifikasyonunun etkileyebilecek bikarbonat, diüretik gibi ilaçlar çalışmadan 3 gün önce kesildi. Olgularda bikarbonat, fosfat ve amonyum klorür yüklemeleri yapılamadı.

RTA' u olan olgularla olmayan olgular ve asidozu olan olgularda asidozun tipi ve serum kreatinin düzeyi, red sayıları, proteinüri, hipertansiyon, doku uyumu, cyclosporin düzeyi, transplantasyon cinsi ve yaşı arasında ilişki araştırıldı.

İstatistik analizleri student-t testi ve Khi kare testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ve SD olarak verildi.

BULGULAR

BE>6 mEq/lt. olan 41 olgunun 11'inde (% 26.82) kompanse, 30'unda (% 73.17) dekompanse RTA saptandı. 41 olgunun 25'i (% 60.97) canlı donörden ve 16'sı (% 39.02) kadavradan nakil yapılmıştı. Asidozu olan olgularla olmayan olgular nakil türü yönünden karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Asidozu olan 41 olgunun 23'ü (% 56.09) Tip-II RTA, 15'i (% 36.58) Tip-I RTA ve 3'ü (% 7.31) Tip-IV RTA olarak değerlendirildi. Tip-II RTA olgularının hiçbirinde Fanconi sendromunun özellikleri saptanmadı. Asidozu olan 41 olgunun biyokimyasal analizleri Tablo I ve idrar analizleri **Tablo II**'de gösterildi.

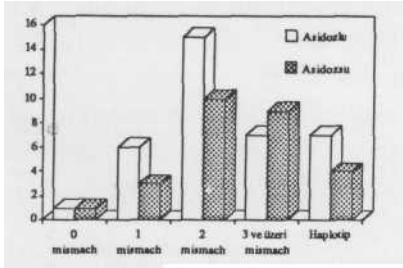
Tablo I. Asidozu olan olguların biokimyasal değerleri

	Serum Kreatinin	Serum Cl ["] (mEq/lt)	Serum K ⁺ (mEq/lt)	Serum HCO ₃ ["] (mEq/lt)	BE	Serum Ca ⁺⁺ (mg/dl)
Tip-n	2.08 ± 0.92	112.91 ± 3.83	4.90 ± 0.94	16.68 ± 2.18	8.17 ± 2.18	9.25 ± 0.75
Tip-I	1.89 ± 0.74	110.07 ± 5.73	4.02 ± 0.58	15.89 ± 1.90	8.77 ± 2.28	9.19 ± 0.74
Tip-IV	1.91 ± 1.08	114.33 ± 1.70	5.63 ± 0.58	17.7 ± 0.80	6.57 ± 0.42	9.33 ± 0.66

Tablo II. Asidozlu olguların idrar değerleri

	idrarda Na ⁺ (mEq/gün)	idrarda K [*] (mEq/gün)	idrarda Cl ["] (gr/gün)	idrarda Ca ⁺⁺ (gr/gün)	idrarda PO ₄ (gr/gün)	İdrar pH
Tip-n	137.99 ± 85.31	35.47 ± 17.10	15.13 ± 17.44	0.10 ± 0.15	0.33 ± 0.22	5.2 ± 0.25
Tip-I	155.82 ± 114.92	36.54 ± 19.91	10.82 ± 5.24	0.08 ± 0.05	0.43 ± 0.21	6.1 ± 0.2
Tip-IV	273.25 ± 134.11	56.58 ± 20.03	17.88 ± 8.75	0.07 ± 0.04	0.54 ± 0.15	6.5 ± 0.41

Asidozu olan olgularla almayan olgular ve asido/u olan olgularda asidozun tipi ile serum kreaünin düzeyi, red sayıları, proteinüri, hipertansiyon, Cyc. A düzeyi ve doku uyumu (**Grafik 1**) arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

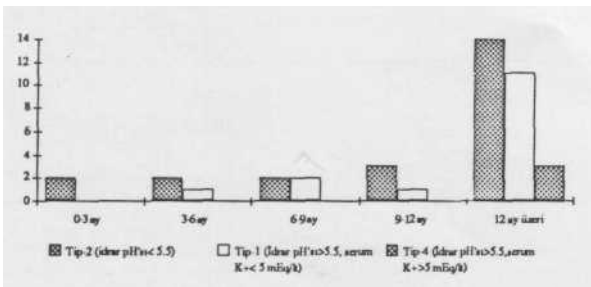


Grafik 1. Asidozu olan ve olmayan olguların doku uyumuna göre dökümü

Tüm olgular transplantasyon yaşına göre kıyaslandığında; 0-3 aylık olguların % 66'sında, 3-6 aylık olguların % 75'inde, 6-9 aylık olguların % 57.14'ünde, 9-12 aylık olguların % 44.44'ünde, 12 ay ve üzerinde olan olguların % 53.84'ünde RTA saptandı (**Tablo III**). Asidozu olan olgular asidozun tipi yönünden kıyaslandığında (**Grafik 2**); 0-3 aylık olguların % 100'ünde Tip-II RTA olmasının yanında, Tip-IV RTA olgularının tümünün 12 ay ve üzerinde olması dikkat çekici bulülmüştür.

Tablo III Renal transplantasyon yapılan tüm olguların transplantasyon yaşına göre dökümü

	Transplantasyon vasi				
	0-3 Ay	3-6 ay	6-9 Ay	9-12 Ay	12 ay ve T
Asidoz yok	1	1	3	5	24
Tip-II RTA	2	2	2	3	14
Tip -I RTA		1	2	1	11
Tip -IV RTA					3
Toplam	3	4	7	9	52



Grafik 2. Asidozlu olguların Tx yaşına göre dökümü

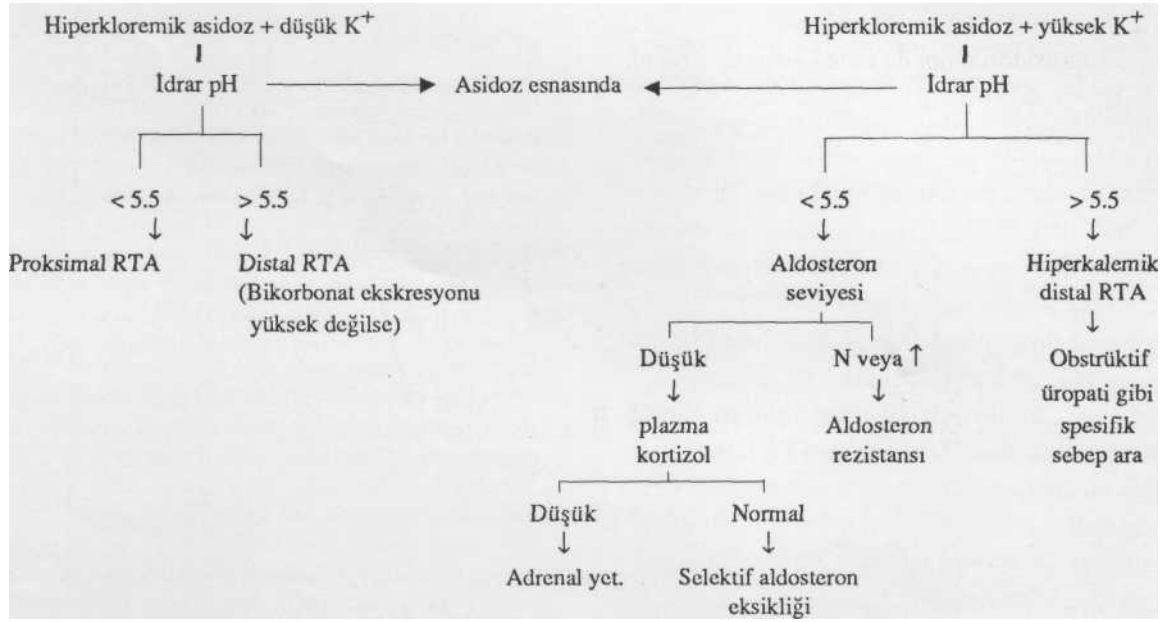
TARTIŞMA

Normalde sistemik arteriyel pH > 7.35 olduğu zaman idrar pH > 5.5'dür. Bir başka ifadeyle idrar pH'sının < 5.5, olması asidifikasyon mekanizmasının sağlam olduğunun bir işaretidir, fakat ispatı değildir (3). Zira selektif aldosteron eksikliğine bağlı distal RTA'da ve proksimal RTA'da idrar pH < 5.5 olabilmektedir. Hafif bir sistemik asidoz bile idrar pH'sının azami ölçüde düşmesine yetecek bir uyarıdır (3, 6). Bu nedenle sistemik asidozu olan olgularda amonyum klorür veya kalsiyum klorür gibi asid yüklemeye testlerini yanmaya gerek yoktur (3). Ancak sistemik asidozu olmayan olgularda asid yüklemeye testine idrar pH yanıtı araştırılmamalıdır.

Yine sistemik asidozu olan olgularda, üriner enfeksiyon olmadığı halde, idrar pH'sının > 5.5, olması kuvvetle distal RTA'a işaret eder (3). Ancak, distal tubulusa ulaşan Na⁺ miktarında azalmaya yol açan kalp yetmezliği gibi tuz tutulması ile karakterize durumlarda, distal asidifikasyon mekanizması sağlam olsa bile, asidoza anormal bir cevap oluşabilmektedir (3). Klinik muayene ve idrar Na⁺ miktarı ölçümü ile tuz tutulması ile karakterize hastalığı tespit etmek çok zor olmayacaktır. RTA'u olan olgularda klinik tanısal yaklaşım Şema 1'de özetlenmiştir (7).

RTA değerlendirilirken hastanın başka hastalıklarının olup olmadığını yanı sıra almakta olduğu bazı ilaçlarda dikkate alınmak durumundadır. Mevcut çalışmada yapıldığı gibi asidifikasyonu etkileyebilecek ilaçların 3 gün önceden kesilmiş olması, ilacın etki süresinin geçmesine yetmesine karşın, ilaç kullanımına bağlı olarak oluşan sıvı-elektrolit ve metabolik değişiklikler halen bir denge durumuna ulaşmamış olabilir. Bu durum, özellikle tip-I ve Tip IV RTA ayırımında çok önemli bir parametre olan K⁺ dengesi için geçerlidir.

1967'de olgu bildiri olarak ilk kez açıklanan post-transplant RTA'un, transplant hastalarında sık olarak görüldüğü bugün daha iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda genel olarak işaret edilen bir husus, % 43'e varan oranlarda görülen Tip-II RTA'un daha ziyade erken posttransplant dönemde (8), tip-I RTA'un ise daha geç dönemlerde sık görüldüğüdür. Olgularımızda saptanan sonuçlarda bu yöndedir. Asidozlu tüm olguların % 56.09'unu oluşturan proksimal RTA oranı, 0-3 aylık olgularda % 100 iken, 12 ay ve üzerinde transplantasyon yaşı olan olgularda % 46.42 olarak saptanmıştır. Asidozu olan tüm olgular değerlendirildiğinde %



Şema 1. RTA'a klinik diagnostik yaklaşık (7)

56.52'sinin 0-12 ay transplantasyon yaşında olmasına karşın, Tip - IV olguların % 100'nün 12 ay ve üzerinde olması dikkat çekici bulunmuştur.

Posttransplant hastalarda RTA patogenezinde bir çok faktörün olası rolüne işaret edilmiştir. Bu konuda ilk yıllarda yapılan çalışmalar erken posttransplant aylardaki olgularda gerçekleştirilmiş, akut red atakları ve iskemik tubuler Hasarın olası rolüne işaret edilmiştir (1, 2, 8). Daha sonraları yapılan başka bazı çalışmalarda olduğu gibi olgularımızda da red sayısı ile RTA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.90 > 0.05$). Ancak geçirilen iskemik dönemin katkısının olmadığını kesin olarak söylemekte olası görülmektedir.

Sekonder hiperparatiroidizm kronik renal yetmezlikli hastalarda sıkça karşılaşılan bir sorundur. Yüksek plazma parathormon düzeylerinin erken posttransplant dönemde, özellikle proksimal tip olmak üzere, RTA'a sebep olabileceğine işaret eden çalışmalar vardır (1,4, 8). Hiperparatiroidizm RTA'u olan tüm olgularda değişmez bir parametre değildir ve bu nedenle patogenezde tek başına sorumlu olmadığı açıktır. Olgularımızın hiçbirisinde çalışma döneminde serum parathormon düzeyi, kan proteinleri ile korcle normal serum ve idrar Ca^{++} düzeyleri ve normal serum fosfor düzeyleri ile sekonder hiperparatiroidizm bulgusu saptanmış, olmakla beraber, transplantasyon öncesi döneme ait sağlıklı kayıtları bulunmadığından, pretransplant sekonder hiperparatiroidizmin RTA'un ortaya çıkmasını

da yardımcı bir rol oynayıp oynamadığını söylemek olanaksızdır.

Bazı çalışmalarda da işaret edildiği gibi, özellikle sebat eden distal RTA ile kronik red arasında bir ilişki olduğu kanısı yaygındır. Kronik redde yol açan immünojenik hasarın distal asidifikasyon mekanizmalarını da bozduğuna işaret eden bulgular mevcuttur (2,4, 8).

Serum kreatinin düzeyi ($p=0.53 > 0.05$), proteinüri ($p=0.31 > 0.05$) ve hipertansiyon ($p=0.43 > 0.05$) gibi kronik reddin işareti olabilecek faktörler açısından irdelendiğinde olgularımızda böyle bir ilişki saptanamamıştır.

Hiperkloremik metabolik asidoza yol açtığı bilinen ve olgularımızda saptanamayan bir başka faktörde izole aldosteron eksikliği veya aldosteron direncidir. İdrar pH'sının 5.5'un altına düşürülebilmesi ve hiperpotusemi ile karakterizedir (3,4, 5).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar genellikle beslenme bozukluğu olan malnütrisyon hastalarıdır. Malnütrisyonun böbrekler yoluyla H^+ atılımını etkilediği bilinmektedir. Transplantasyon anında halen malnütrisyon olan bu grup hastalarda posttransplant dönemde asidozun ortaya çıkmasında önemli bir faktör olabilir (2, 3,4, 8).

Böbrek hastalarında MSİcmik asidozun ortaya çıkmasında, böbrek kitlesinin azalmasına bağlı amonyum atılımının azalması da önemli bir faktördür. Posttransplant RTA'un ortaya çıkmasında yardımcı bir faktör olabilir (2, 3,4, 8).

İmmünoşpresif tedavi protokolüne cyclosporinin girmesi ile graft yaşam süresi önemli ölçüde düzelmiştir. Uzun süreli cyclosporin kullanımında hiperpotasemi sıkça karşılaşılan bir komplikasyondur. Bazı araştırmacılar tarafından hiperpotasemi ile birlikte metabolik asidoz bildirilmiştir (5). Cyc.A'nın renin-angiotensin sistemini baskılaması ve distal tubuler fonksiyon üzerine toksik bir etkisinin bulunması olasıdır (5).

Konu ile ilgili çalışmalardan görünen odur ki, post-transplant RTA tek bir patogeneze bağlı olmayıp multifaktöriyeldir. Bu nedenle faktörler birbirine karıştırdından tek tek ele alındığında anlamlı bir fark bulmak mümkün olmamıştır. Bir tarama çalışması niteliği ile çalışmamızda da posttransplant hastaların önemli bir kısmında, bir dönem için bile olsa RTA geliştiği gözlenmiştir. Asidifikasyon bozukluğu üzerine bir tedavi girişiminde bulunulup, bulunulmaması, bulunulması durumunda graft fonksiyonu ve yaşam süresi üzerine etkisinin ne olacağı konusu daha belirsizdir.

KAYNAKLAR

1. Gyory AZ, Stewart JH, George CRP, et al. Renal tubuler acidosis, acidosis due to hyperkalemia, hypercalcemia, disordered citrate metabolism and other tubuler dysfunctions following human renal transplantation. Q J Med 1969; 38: 231-254.
2. Wilson DR, Siddiqui AA. Renal tubuler acidosis after kidney transplantation. Natural history and significance. Ann Intern Med 1973; 79: 352-361.
3. Kurtzman N. Acquired distal renal tubuler acidosis. Kidney Int 1983; 24: 807-819.
4. Battle DC, Moses MF, Manilgiod J et al. The pathogenesis of hyperchloremic metabolic acidosis associated with transplantation. Am J Med 1981; 70: 786.
5. Heering P, Grabensee B. Influence of ciclosporin A on renal tubuler function after kidney transplantation. Nephron 1991; 59: 66-70.
6. Wrong O. Distal renal tubuler acidosis: The value of urinary pH, pC(>2, and NH⁺4 measurement. Pediatr Nephrol 1991; (Germany) 5(2) p 249-55.
7. Rothstein M, Obialo C, Hruska KA. Renal tubuler acidosis. End And Met. Clinics of North America 1990; Vol. 19, No: 4.
8. Eleanor L, Ramos Nicholar, L. et all. Clinical aspects of renal transplantation. Brenner MD, Rector Jr. MD. Kidney W.B Saunders Company, Philadelphia, p: 2390 (1991).