

HEMODİYALİZ VE ADPD TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTALARDA RENAL OSTEODİSTROFİ'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF RENAL OSTEODISTROPHY IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS VS CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS

U.A.Şanh, G. Başdemir, C. Turan, Z. Balkan, S. Çetinkaya, E. Ok,
F. Akççek, A. Başcı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji, Radyoloji, Nükleer Tıp ve Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği olan, ayaktan devamlı periton diyalizi (ADPD) ve hemodiyaliz programındaki hastalarımıza renal Osteodistrofi (ROD) yaygınlığını ve derecesini değerlendirmek, her iki grup arasında divalen iyon metabolizması ve ROD açısından bir farklılık olup olmadığını ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı yaptık. Ege Üniversitesi diyaliz ünitesinde takip edilen, hemodiyaliz programından 15 hasta ve ADPD programından 15 hasta olmak üzere toplam 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Değerlendirme biyokimyasal, radyolojik, sintigrafik ve histolojik olarak yapıldı. Her iki çalışma grubumuzda divalen iyon metabolizması, vitamin D metabolizması, PTH ilişkisindeki bozukluk, değerlendirmeye alınan parametrelerde çeşitli derecelerde kendini göstermiştir. ADPD ve hemodiyaliz programında olan hastalarımızda ROD bulguları hafif düzeylerde bulundu. Gruplar arasında ROD yaygınlığı ve derecesi açısından farklılık saptanmadı.

GİRİŞ

Renal osteodistrofi (ROD), kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) ortaya çıkan tüm kemik hastalıklarını içeren genel bir tanımlamadır ve major komplikasyonlarından biridir. KBY olan hastaların renal replasman yöntemleri ile yaşam sürelerinin uzatılabilmesi sonucu ROD morbiditede büyük önem kazanmıştır. Parat hormon (PTH), vitamin D, kalsiyum (Ca), fosfat (PO₄) metabolizmasındaki değişiklikler ve bunların karşılıklı etkileşimi ROD tablosunu ortaya çıkarır. ROD iki ana gruba ayrılabilir: 1) Yüksek Devinimli Kemik Hastalığı (High-turnover Bone Disease, Sekonder hiperparatiroidizm) 2) Düşük Devinimli Kemik Hastalığı (Low-turnover Bone Disease, Osteomalasi-Aplastik kemik hastalığı). Bu ayrım histopatolojik özellikler

SUMMARY

We performed this study in order to find the frequency and severity of renal osteodystrophy (ROD) in our patients with chronic renal failure who were either on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) programs. We compared these two groups of patients in respect of ROD and divalent ion metabolism, to see whether there was any difference which might be due to different dialysis methods. 30 patients who were being followed by Ege University Dialysis unit were admitted to this study. 15 of the patients were receiving hemodialysis while the other half were on CAPD treatment. Divalent ion metabolism, and immunoreactive parathormone (iPTH) levels were investigated in both groups. In addition, X-ray lesion, bone scans, and bone histology were studied. In both hemodialysis and CAPD groups, mild ROD detected, but severity and bone frequency of ROD was not statistically different in either group.

dikkate alınarak yapılmaktadır (1, 2). Paratiroid hiperplazisi ve PTH'nın yüksek düzeyleri, renal yetmezlikte "Yüksek Devinimli Kemik Hastalığı" na götüren en erken ve en tutarlı patojenik faktörler içerisindedir. PTH sekresyonunu artıran ve paratiroid hiperplaziye sebep olan majör faktör ise kan iyonize kalsiyumundaki düşümedir, ilerlemiş renal yetmezlikli hastalarda Düşük Devinimli Kemik Hastalığı patogeneğinde aliminyum birikimi, azalmış vitamin D, Ca x PO₄ ürünü, heparin, asidoz, pirofosfat birikimi gibi faktörler rol oynar. Burada kemik formasyonu, mineralizasyonu ve turnover' 1 azalmıştır (1, 2, 3, 4).

Renal osteodistrofilerin değerlendirilmesi ve izleminde, transiliak biyopsi ile elde edilen kemik örneğinde histolojik bulgular, mammografik yöntemle elde

edilmiş el grafileri, kemik sintigrafisi bulguları, serum immünoreaktif PTH (iPTH), Ca, vitamin D, Ca, fosfat. Alkalen fosfataz düzeyleri tayini gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır.

Bir renal replasman yöntemi olarak ayaktan devamlı protein diyalizinin (ADPD) uygulamaya girmesiyle KBY sonucu ortaya çıkan birçok patolojiye, bu arada ROD' ye ADPD' nin etkisi, hemodiyalize (HD) göre farklılıklarının olup olmadığı araştırma konusudur.

Bu çalışmada, HD ve ADPD hastalarında ROD yaygınlığı ve derecesi açısından bir farklılık olup olmadığı, biyokimyasal, histolojik, radyolojik ve radyonükleik bulgular değerlendirilerek araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı' nca izlenen 15 HD ve 15 ADPD hastası çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 1'** de verilmiştir.

Tablo 1. HD ve ADPD hastalarının demografik özellikleri

	Yaş (yıl) mean ±SD	Diyaliz Kadın/Erkek	süresi (ay) mean ±SD
ADPD	44 ± 9	4/11	21 ± 14
HD	38 ± 10	5/10	22 ± 12

Destek tedavisi olarak ADPD grubunda 14 hasta kalsiyum karbonat, 6 hasta vitamin D, 2 hasta aliminyum hidroksit, HD grubunda 14 hasta kalsiyum karbonat, 10 hasta vitamin D, 9 hasta aliminyum hidroksit almaktaydı. ADPD grubunda 1 hasta da herhangi bir tedavi almıyordu.

Radyolojik incelemeler: Mammografik teknikle çekilen el grafileri kullanıldı. Sağ el ikinci parmak son falanksında akroosteoliz (skor A) ve aynı parmağın orta falanksında subperiostal rezorbsiyon (skor B) aynı radyolog tarafından değerlendirilerek 0-3 (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: ağır) arasında skorlandı (5,6,7).

Sintigrafik incelemeler: 99-m Tc-methylenc diphosphonat ile yapılan kemik sintigrafileri tek hekim tarafından değerlendirildi. Sintigrafik bulgular kemik-yumuşak doku uptake oranı, aksiyel kemikler, kranium ve mandibula, patella, sternum, kostokondral eklemlerdeki aktivite artışları kriter alınarak skorlama yapıldı; skorlama sonucu 0-1 olan olgular normal, üzerindeki değerler patolojik olarak değerlendirildi (8,9).

Histolojik incelemeler: Lokal anestezi altında transiliak biyopsi ile elde edilen örneklerde histomorfometrik olarak osteoid yüzeyi ve osteoid kalınlığı ölçüldü. Osteoid yüzeyi için % 20' nin altındaki, osteoid kalınlığı içinse 10' un altındaki değerler normal olarak kabul

edildi; % 20-50 arası osteoid yüzeyi hafif, % 50-75 orta, % 75' in üstü ise ağır lezyon olarak sınıflandırıldı (10).

HD ve ADPD grubunda elde edilen biyokimyasal değerler, radyolojik ve sintigrafik skorlar, histomorfometrik olarak ölçülen osteoid kalınlığı ve yüzeyi student t testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Her iki grupta çeşitli düzeylerde ROD varlığı ise kare testi ile değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar mean ± SD olarak belirtildi.

BULGULAR

Biyokimyasal incelemeler: ADPD grubunda HD hastalarına göre Ca değerleri daha yüksek (9.5 ± 1.3 , 9.1 ± 0.8), P değeri (6.1 ± 1.2 , 7.5 ± 1.9), alkalen fosfataz değerleri (201 ± 73 , 29 ± 268) ve İPTH değerleri (277 ± 289 , 408 ± 366) daha düşük bulundu. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlam taşımıyordu ($p > 0.05$).

Radyolojik incelemeler: A skoru HD hastalarının 10' unda 0, 2'inde 1, 1' inde 3 iken, aynı skor ADPD hastalarının 9' unda 0,4' ünde 1, 2' sinde 2 olup A skoru 3 olan ADPD hastası yoktu. B skoru ise HD ve ADPD olgularında aynı dağılımı gösteriyordu; 9' ar olguda 0, 4' er olguda 1, 2' şer olguda 2.3 B skoruna sahip hasta yoktu. Her iki grup A ve B skorları ortalamaları arasında fark yoktu ($p > 0.05$) (**Tablo 2**).

Tablo 2. ADPD ve HD grubunda radyolojik, sintigrafik ve histolojik değerlendirme sonuçları

		HD mean±SD	ADP mean±SE	P
Radyolojik	A skoru (ort.)	0.610.9	0.5±0.7	ns
	B skoru (ort.)	0.5±0.7	0.5±0.7	ns
Sintigrafik skorlama (ort.)		1.9±0.6	1.6±0.7	ns
Histolojik	Osteoid yüzeyi ort. (%)	48±26	40±26	ns
	Osteoid kalınlığı ort. (um)	11±3	10±5	

Sintigrafik incelemeler: Patolojik skor gösteren (skorlama sonucu 2 ve üzeri olan) olgu sayısı HD grubunda 11 (% 73), ADPD grubunda 10 (% 66) idi; 3' ün üzerinde skora sahip hasta yoktu ve grupların skorları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (**tablo 2**).

Histolojik incelemeler: HD grubunda histolojik değerlendirme yapabilen 14 hastanın 10' unda (% 72) hafif derecede, 1'inde (% 7) orta derecede, 3'ünde (% 21) ağır derecede lezyon saptandı. İncelemenin mümkün olduğu 11 ADPD olgusununsa 7' sinde (% 64) hafif derecede, 1'inde (% 9) orta derecede, 1'inde (% 9) ağır derecede

lezyon saptandı, iki ADPD olgusunda ise (% 18) kemik histolojisinin normal sınırlar içindeydi. Her iki grubun ortalamada osteoid yüzeyi ve kalınlıkları arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$) (tablo 2).

TARTIŞMA

Renal replasman yöntemleri arasına yeni bir seçenek olarak ADPD'nin girmesiyle kronik böbrek yetmezliğinin yol açtığı çeşitli patolojilere ADPD'nin etkisi araştırılmaya başlanmıştır (11). Renal transplantasyon ayrı tutulacak olursa, ADPD'nin HD'e iyi bir alternatif olup olmayacağı sorusu gündemdedir. Hemodiyalize göre, ADPD deneyimleri daha sınırlıdır. Bundan dolayı ROD açısından ADPD¹ nin taşıdığı anlam konusunda net sonuçlar söylemek zordur (12); ancak genel eğilim ADPD¹ nin ROD¹ nin birçok tablosuna hemodiyalize göre daha olumlu etkide bulunduğu yönündedir. (1, 8, 13, 14,15,16)

J. A. Delmez ve arkadaşları yapmış oldukları iki ayrı çalışmada (8, 18) ADPD¹ nin ROD' ye olumlu katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Her iki çalışmada da sırasıyla 12 ve 11 hasta çalışmaya alınmış, Bu hastaların ADPD öncesi ve ADPD başlangıcından 1 yıl sonraki ROD bulguları değerlendirilmiştir. Her iki çalışma sonucunda ADPD¹ nin renal osteodistrofiyi kontrol etmede daha olumlu etkide bulunduğunu rapor etmişlerdir. M. J. Cassidy ve arkadaşları (13) 110 ADPD hastasını iki yıl süre ile ROD açısından izlemişler ve sekonder hiperparatiroid kemik hastalığının ADPD tedavisi altında düzeldiğini ve osteomalasinin sorun olmadığını rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ADPD grubunda, HD grubuna göre, Ca değeri daha yüksek, P daha düşük, HD olgularımızda gerek alkalin fosfataz, gerekse iPTH düzeylerinin ADPD hastalarına göre daha yüksekti. ADPD¹ nin divalen iyon metabolizması üzerine etkisi HD¹ e göre kısmen daha iyi olduğu görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Radyolojik ve sintigrafik bulgularımız her iki grup içinde hafif düzeyde ROD ile uyumluydu. Gruplar arası farklılık gözlenmedi. Kemik sintigrafisi genel olarak kemik metabolizmasını oldukça iyi yansıtmaktadır, gerek ROD tanısının desteklenmesinde gerekse tedavinin monitarizasyonunda yararlıdır. Özellikle fokal lezyonlanortaya konmasında radyolojik yöntemlere göre daha duyarlı olabilmektedir (18). Sintigrafik bulgular hafif düzeylerde de olsa, tüm çalışma grubumuzda radyolojik bulgulara göre daha yaygındı.

Histolojik olarak osteoid birikimin kantitatif olarak

değerlendirilmesi osteoid sentez ve mineralizasyon oranının relatif olarak göstergesidir (8, 13, 19). Histomorfometrik olarak yaptığımız değerlendirmede osteoidde hafif düzeyde artış, ADPD grubundaki hastaların % 63.6' sında, hemodiyaliz grubundaki hastaların % 71.4 ünde saptadık, orta ve ağır düzeyde her iki grupta da düşük oranlardaydı. Gerek osteoid yüzeyi, gerekse de osteoid kalınlığı olarak elde olunan değerler arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Her iki grup olgularında divalen iyon metabolizması, vitamin D metabolizması, PTH ilişkisindeki bozukluk, değerlendirmeye alınan parametrelerde çeşitli derecelerde kendini göstermiştir. ADPD ve hemodiyaliz programında olan hastalarımızda gerek ROD yaygınlığı gerekse derecesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Ancak ADPD nin ROD gelişmesinde rol oynayan etmenler üzerindeki olumlu etkilerinin HD' e göre biraz daha fazla olduğu söylenebilir. ADPD' de saptanan daha düşük fosfat ve İPTH düzeyleri, daha yüksek Ca düzeyleri bunun göstergesidir ve bunların olumlu etkisi hafifte olsa histolojik, radyolojik, sintigrafik bulgulara indirekt olarak yansımıştır.

KAYNAKLAR

1. Coburn JW, Slatopolsky E: Vitamin D, parathyroid hormone and renal osteodystrophics, in The Kidney, edited by Brenner B, Rector F, Philadelphia, W.B. Saunders, 1991, pp. 2036-2120
2. Coburn JW, Llach F: Renal osteodystrophy and maintenance dialysis, in Replacement of renal function by dialysis, edited by Drukker W, Parsons FM and Maher JF, 1986, pp. 679-711
3. Cundy TF, Canis JA: Renal Bone Disease. Br Med J 1985; 35-40.
4. Mankin HJ: Rickets, Osteomalacia, and renal Osteodystrophy. Orthop Clin North Am 1990; 21: 81-93
5. Mazzaferro S, Coen G et al: Osteocalcin, iPTH, Alkaline Phosphatase and Hand X-Ray Scores as Predictive Indices of Histomorphometric Parameters in Renal Osteodystrophy. Nephron 1990; 56: 261-266.
6. Meema HE, Rabinovich S et al: Improved Radiological Diagnosis of Azotemic Osteodystrophy. Radiology 1972; 102: 1-10.
7. Debnam JW, Bates ML et al: Radiological/Pathological Correlations in Uremic Bone Disease. Radiology 1977; 125: 653-658.
8. Delmez JA, Fallon MD et al: Continuous Ambulatory peritoneal Dialysis and bone. Kidney Int 1986; 30: 379-384.
9. Karsenti G, Vigneron Net al: Value of ^{99m}Tc-methylene-

- ne diphosphonate bone scan in renal osteodist rophy. *Kidney Int* 1986; 29: 1058-1065. •
10. Ellis HA, Peart KM: Azotaemic renal osteodystrophy: a quantitative study on iliac bone. *J Clin Path* 1973; 26: 83-101.
 11. Sherrard DJ, Hercz G et al: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-442.
 12. Shusterman NH, Wasserstein AG et al: Controlled Study of Renal Osteodystrophy in Patients Undergoing Dialysis: Improved Response to Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Compared with Hemodialysis. *Am J Med* 1987; 82: 1148-1156.
 13. Cassidy MJ, Owen JP et al: Renal osteodystrophy and Metastatic Calcification in Long-term Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Q J Med* 1985; 213: 29-48.
 14. Maiorca R, Cacarini C et al: Morbidity and mortality in CAPD and Hemodialysis. *Kidney Int* 1993 43 (Suppl.40): S4-S15.
 15. Maiorca R, Cacarini C et al: Is CAPD Competitive with Hemodialysis for Long-term Treatment of Uraemic Patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 244-253.
 16. Cobum JW: Mineral Metabolism and renal bone disease: Effects of CAPD versus Hemodialysis. *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl. 40): S92-S100.
 17. Churchill DN: Comparative morbidity among hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl. 40): S16-S22.
 18. Delmez JA, Slatopolsky E et al: Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1982; 21: 862-867.
 19. Malluche H, Ritz E et al: Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976; 9: 355-362.
 20. Cobum JW: Renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1980; 17: 677-693.