

ALLOPURINOLUN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE SERUM VİTAMİN D₃ DÜZEYİNE ETKİSİ THE EFFECT OF ALLOPURINOL AND VITAMİN D₃ LEVELS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Dr. Ç. Özener, Dr. R. Lawrence, Dr. E. Akoğlu

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada Allopurinol ile tedaviye alınan kronik hemodiyaliz programındaki KBY hastalarında ürik asit seviyelerindeki düşmenin serum D vitamini düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Söz konusu hastaların ortalama BUN, kreatinin, kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış ancak ürik asit ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) fark saptanmıştır. Sonuç olarak KBY hastalarında serum ürik asit düzeylerinin düşük tutulmasının hastaların endojen D vitamini sentezini olumlu yönde etkilediği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Allopurinol, 1.25 Dihidroksi kolekalsiferol

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda görülen kemik ve mineral metabolizması bozukluklarında D vitamini önemli rol oynamaktadır. Özellikle kalsitriol (1,25(OH)₂D₃) yapımındaki azalma ve hiperparatiroidiye bağlı olarak gelişen hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, barsaktan kalsiyum emilimindeki azalma renal osteodistrofiye neden olmaktadır. Kalsitriol esas olarak böbreğin tubulusunun mitokondriolarındaki 1 alfa hidroksilaz tarafından sentezlenmektedir (1,2) Böbrek hastalığının sonucunda kalsitriol sentezinde azalma olmaktadır. Diğer taraftan üremik plazma infüzyonunu takiben sıçanlarda kalsitriol yapımında azalma izlenmiştir. Özellikle purin metabolitlerini içeren plazma ultrafiltratının infüzyonunun kalsitriol sentezini baskıladığının gözlenmesi, üremide birikime uğrayan bu metabolitlerin de D vitamini sentezini baskıladığını düşündürmektedir (3,4).

KBY olan hastalarda ürik asit atılımındaki bozukluk nedeni ile serum ürik asit düzeyleri yüksek olan hastalar allopurinol ile tedavi edilmektedir. Bu tedavi çocuk hemodiyaliz hastalarında daha sık uygulandığı halde erişkin grupta rutin olarak verilmemektedir.

Bu çalışmada da Allopurinol ile tedaviye alınarak ürik asit seviyeleri biraz düşürülen hastaların D vitamini düzeylerinde herhangi bir değişiklik oluşup oluşmadığı araştırılmıştır.

SUMMARY

In this study we investigated the effect of decreased serum uric acid levels on serum vitamin D₃ levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis and treated with allopurinol. There was a no significant difference between pre and post treatment mean serum BUN, creatinine, calcium and inorganic phosphate levels whilst a statistically significant difference was observed between pre and post treatment serum uric acid and 1.25 dihydroxycholecalciferol levels. We conclude that a lower serum uric acid concentration might have a positive effect on endogenous vitamin D₃ synthesis in patients with chronic renal failure.

Keys words: Allopurinol, 1.25 Dihydroxycholecalciferol

GEREÇVEYÖNTEM

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hemodiyaliz ünitesinde kronik hemodiyaliz programındaki 20 hasta alınmıştır. Hastaların ortalama yaşları 37.5 (20-64 yıl) olup 13'ü erkek 7'si kadındır. Hastalar, ortalama 37.±21 aydır, haftada 3 kez 4 saat süreyle Cuprophan hollow fiber dializörlerle hemodiyalize alınmaktaydılar. Çalışmanın başlamasından bir ay önce, hastaların almakta oldukları D vitamini kesilmiştir. Serum fosfor düzeylerinin kontrol edilebilmesi amacıyla tüm hastalar Alüminyum Hidroksit almaktaydılar.

Çalışma öncesinde, hastaların tümünün serum ürik asit, kalsiyum, fosfor, BUN, kreatinin ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)₂D₃) düzeyleri tayin edilmiştir. Daha sonra çalışmaya alınan hasta grubuna 300 mg/gün Allopurinol başlanmıştır. Birinci ayın sonunda aynı hastaların yukarıda belirtilen serum parametreleri tekrar ölçülmüştür.

Alınan kan örneklerinden serum ürik asit, kalsiyum, inorganik fosfor, BUN ve kreatinin düzeyleri otoanalizör ile ölçülürken, serum 1.25 (OH)₂D₃ düzeyleri RIA yöntemi ile tayin edildi. Bu amaçla, Cambridge Medical Diagnostic (firmanın adı) Dihidroxy Vitamin D₃ kiti kullanıldı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri istatistiksel analizi paired t testi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

Allopurinol tedavisi öncesi hastaların ortalama serum BUN düzeyleri 100 ± 6.7 mg/dl, ortalama serum kreatinin düzeyleri 11.7 ± 3.1 mg/dl, ortalama serum inorganik fosfor düzeyleri 6.4 ± 1.9 mg/dl, ortalama total kalsiyum düzeyleri 8.7 ± 1.3 mg/dl, ortalama ürik asit 6.9 ± 1.6 mg/dl, $1,25$ (OH) $_2$ D $_3$ düzeyleri ise 15.9 ± 5.3 ng/ml olarak tesbit edildi.

Tedavinin birinci ayının sonunda aynı parametreler tekrar ölçüldüğünde ise, ortalama serum BUN düzeyi 98 ± 28 mg/dl, ortalama serum kreatinin düzeyi 11.7 ± 3.1 mg/dl, ortalama serum inorganik fosfor düzeyi 6.8 ± 2.1 mg/dl, ortalama serum total kalsiyum düzeyi 8.8 ± 1.0 mg/dl, ortalama serum ürik asit düzeyi 5.7 ± 2 mg/dl, $1,25$ (OH) $_2$ D $_3$ düzeyi ise 17.1 ± 5.3 ng/ml olarak bulunmuştur.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum BUN, kreatinin, kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Ürik asit ve $1,25$ dihidroksikolekalsiferol düzeylerindeki farklılık ise istatistiki açıdan anlamlı ($p < 0.05$) bulundu.

Tablo I: Tedavi öncesi ve sonrası değişiklikler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P Değeri
BUN	100 ± 6.7 mg/dl	98 ± 28 mg/dl	$p > 0.05$
Kreatinin	12 ± 2.1 mg/dl	11.7 ± 3.1 mg/dl	$P > 0.05$
Kalsiyum	8.7 ± 1.3 mg/dl	8.8 ± 1.0 mg/dl	$p > 0.05$
Fosfor	6.4 ± 1.9 mg/dl	6.8 ± 2.1 mg/dl	$p > 0.05$
Ürik asit	6.9 ± 1.6 mg/dl	5.7 ± 2.0 mg/dl	$p < 0.05$
$1,25$ D $_3$	15.9 ± 5.3 ng/ml	17.1 ± 5.3 ng/ml	$p < 0.05$

TARTIŞMA

25 (OH) D $_3$ böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi vasıtasıyla kalsitriole dönüştürülmektedir ve bu reaksiyon kalsitriol yapımında hız kısıtlayıcı basamağı oluşturmaktadır. 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesi böbrek yetmezliğinde bir yandan renal doku kaybına bağlı olarak azalırken bir yandan da fosfat retansiyonu ve metabolik asidoza bağlı olarak azalmaktadır (5,6).

Hsu ve ark. idrardaki bazı metabolitlerin de kalsitriol üretimini azalttığını ve bunun metabolik asidoz ya da hiperfosfatemiden bağımsız olarak geliştiğini göstermişlerdir (5). Kalsitriol yapımını süprese eden bu maddelerin de dializatta bulunduğu belirtilmektedir (5).

Üremide pürin metabolizması ürünlerinin (ürik asit, xantin, hipoxantin) biriktiği bilinmektedir. Hsu ve arkadaşlarının yaptığı bir deneysel çalışmada HPLC ile fraksiyonlara ayrılan üremik plazmanın pürin derivelerini içeren dördüncü fraksiyonun infüzyonu ile kalsitriol sentezinin baskılandığı, yine aynı grubun çalışmasında; ürik asit infüzyonunun 1 alfa hidroksilaz aktivitesini ve kalsitriol yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Benzer sonuçlar teofilin infüzyonu ile de elde edilmiştir.

Üremide yapılan in vitro çalışmalardan böbrek yetmezliğinde kalsitriol sentezinin azalması yanında metabolik klirensinin de azaldığı görülmüştür (5). Kalsitriol yıkımının reseptör mediated olduğuna inanılmaktadır. Kalsitriol serbest reseptörüne bağlanarak, yıkım enzimlerinin kodlayan geni aktive etmektedir. Dışarıdan verilen $24,25$ dihidroksivitamin D $_3$ 'ün de plazma kalsitriol konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir; bunu muhtemelen, metabolik yıkımı artırarak yapmaktadır(6).

Biz de kronik hemodializ hastalarının ürik asit değerlerini allopurinol ile düşürerek, serum kolekalsiferol düzeyine olan etkisi araştırdık. 300 mg/gün allopurinol tedavisi ile beklenildiği gibi hastaların hemen hepsinde serum ürik asit değerlerinde anlamlı derecede düşme sağlanmıştır ($6.9 \pm 1.6 > 5.7 \pm 2$ mg/dl; $P < 0.05$). Ürik asit değerlerindeki bu düşmeye karşılık hastaların kolekalsiferol düzeylerinde ise bir artış gözlenmiştir. (15.9 ± 5.3 mg/ml $< 17.1 \pm 5.3$ mg/ml; $p < 0.05$).

Bu bulguların, daha önce bildirilen deneysel çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu görülmektedir. Zira üremik ortamdaki ürik asit konsantrasyonunun azaltılması sonucunda hastaların endojen kolekalsiferol düzeylerinde artma olmaktadır. Ancak 1 alfa hidroksilaz enzimi aktivitesinin doğrudan ölçme olanaklarımız olmadığı için, ürik asit düzeylerindeki azalma sonucunda bu enzim üzerinde önceden varolan supresyon etkisinin kısmen ortadan kalkması ve bunun sonucunda da D vitamini düzeylerinin arttığı düşünülebilir.

Öte yandan hastaların diğer laboratuvar parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Hastaların serum kalsiyum düzeylerinde önemli bir değişikliğin olmaması, D vitaminindeki artışın kalsiyum düzeyini etkileyecek kadar fazla olmamasına bağlanabilir.

Sonuç olarak hastalarda serum ürik asit düzeylerinin daha düşük tutulmasının hastaların endojen D vitamini sentezini artırabileceği söylenebilir. Ancak bu konuda daha fazla sayıda vaka ile uzun süreli çalışmalar yapılmasına gereksinim vardır. Aynı esnada 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin ölçülmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kwashims H, Kurokawa K. Unique hormonal regulation of vitamin D in the mammalian kidney. Miner Electrol Metab 1983;9:277-235.
2. Juttman JR, Buurman CI, Dekan E, Visser TJ, Birkenhager JC: Serum concentrations of metabolites of vitamin D in patients with chronic renal failure. Consequences for the treatment with 1 & hydroxy derivatives. Clin Endocrinol 1985; 14:225-236.
3. Hsu CH ve Patel S. Factors influencing calcitriol metabolism in renal failure. Kidney Int 1990;37:44-50.
4. Hsu CH, Patel SR, Young EW ve Vanholder R. Effects of purine derivatives on calcitriol metabolism in rats. Am J Physiol 1991;260:596-601.
5. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Simpson RU: Production and degradation of calcitriol in rats. Am J Physiol 1987;253:1015-1019.
6. Patel S, Simpson RU, Hsu CH: Effect of vitamin D metabolites on calcitriol metabolism in experimental renal failure. Kidney Int 1989;36:234-239.