

RENAL OSTEODİSTROFİ GELİŞEN KRONİK RENAL YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA SERUM OSTEOKALSİN KONSANTRASYONLARI

Asuman KIRAL ¹, Çiler ÇELİK ², Serpil YAVRUCU ³, Şemsa GÖĞCÜ ², Ahmet ÖZGÜNER ⁴

Renal osteodistrofi, kronik böbrek yetersizliğinin sık görülen erken bir komplikasyonudur. Böbrek yetmezliği gelişmiş bir hastada kemik hastalığının erken tanı ve tedavisinde serum osteokalsin düzeyleri önemli bir parametredir. Bu çalışmada son safha kronik böbrek yetersizliği olan, hemodialize giren, radyolojik olarak renal osteodistrofi tanısı konmuş, en az bir yıl süreyle kalsitriol tedavisine yanıtızsız 9-15 yaşlar arasındaki 15 çocuk ile, kontrol grubu olarak alınan aynı yaş grubundaki 10 çocuk karşılaştırıldı. Hasta grubunda ölçülen osteokalsin değerleri anlamlı olarak yüksekti. Serum osteokalsin değerlerinin, renal osteodistrofinin tanısı ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde anlamlı bir göstere olduğuna karar verdik.

Anahtar Kelimeler: Renal Osteodistrofi (ROD), Kronik Böbrek Yetersizliği, Osteokalsin

SERUM OSTEOCALCINE LEVELS OF RENAL OSTEODISTROPHIC CHILDREN THAT HAVE CHRONIC RENAL FAILURE

Renal osteodistrophy is an early and a frequent complication of chronic renal failure. Serum osteocalcine level is an important parameter for the early diagnosis and the therapy of renal osteodistrophy. In this study, we compared 15 end stage renal patients on hemodialysis who were diagnosed as renal osteodistrophy radiologically and treated by calcitriol for at least one year but were resistant to therapy with 10 healthy children in the same age group. Osteocalcin levels in the patient group were significantly higher than the control group. We decided that serum osteocalcin level is an important parameter in the diagnosis and in the evaluation of the answer to treatment.

Key Words: Renal Osteodistrophy (ROD), Chronic Renal Failure, Osteocalcine

Renal osteodistrofi (ROD), kronik böbrek yetersizliğinin sık ve erken görülen bir komplikasyonudur. Çocuklarda daha sık görülür, büyüme gelişme geriliği ve iskelet anomalilerine neden olabilir. Böbrekler kalsiyum, fosfor, parathormon (IPTH), kalsitonin ve D vitamini metabolizması regülasyonunda rol oynar. Kronik böbrek yetersizliğindeki olgularda gelişen ROD oluşumunda D vitamini metabolizması bozukluğu ve sekonder hiperparatiroidizm rol oynar. Böbrek yetersizliği gelişmiş bir organizmada kemik hastalığının erken tanı ve etkin tedavisi için çok önemlidir. Serum osteokalsin (OC) ölçümünün kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda kemik aktivitesini değerlendirmede mevcut biokimyasal markırlardan daha kullanışlı olduğu gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada osteokalsinin, ROD'un hem erken tanısında hem de tedavisinin etkinliğinin ölçümünde önemli bir parametre olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Eylül 1997 ile Mayıs 1998 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği 'nde son safha böbrek yetmezliği (ESRD) tanısı ile izlenen, en az bir senedir

standart oral kalsitriol kullandıkları halde tedaviye dirençli bulunan, sekonder hiperparatiroidili, hemodializ tedavisi altında olan ve radyolojik olarak ROD tanısı konmuş 15 hasta ile kontrol grubu olarak 10 sağlıklı çocuk alındı.

Radyolojik bulguları saptamak için tüm olgulara direkt grafi çekildi ve kemik yoğunlukları ölçüldü. Tüm hasta ve sağlıklı çocukların serum total kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, immunoreaktif parathormon ve osteokalsin düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR

Çalışma grubumuzda ESRD tanısı ile izlenen en az bir yıl süreyle standart oral kalsitriol kullandıkları halde tedaviye dirençli bulunan, sekonder hiperparatiroidi gelişmiş, halen hemodializ programında olan ve radyolojik olarak ROD tanısı konmuş 15 hastamızın 8 tanesi (% 53.3) erkek, 7 tanesi (% 46.7) kız olup, olguların yaşları 9-15 yaş arasında idi. Yaş ortalaması 12.89±1.9 yıl olarak bulundu.

Kontrol grubumuzu oluşturan 10 olgunun 7 tanesi erkek (% 70), 3 tanesi (% 30) kız olup yaş ortalaması 11.05±0.99 yıl olarak saptandı.

Biokimyasal inceleme bulguları yönünden değerlendirdiğimizde 6 tanesinde (%40) serum

Tablo I. ESRD olan gruptaki çocukların klinik ve anamnez bulguları

No	Primer Hastalık	Hemodializ Süresi (ay)	Kas Güçsüzlüğü	Kemik Ağrısı	İskelet Deformitesi	Epifiz Kayması
1	Hipoplazik böbrek	5	+	+	+	Sağ radius distali
2	Postüretal valv ve megaüreter	38	+	+	+	Sol radius distali
3	Ürolityazis	9	+	+	+	Sağ radius distali
4	Reflü nefropatisi	15	+	-	-	-
5	Fokal glomeruloskleroz	32	+	-	-	-
6	Reflü nefropatisi	30	-	+	-	-
7	Reflü nefropatisi	33	+(X-bine)	+	+	Sağ radius distali
8	Nefrolitiazis	20	+	+	+	Bilateral radius distali
9	Nefrolitiazis	14	+	-	-	-
10	Reflü nefropatisi	108	+(X-bine)	+	+	Bilateral femur başı ve sağ radius başı
11	Reflü nefropatisi	41	+	-	-	-
12	Reflü nefropatisi	12	+	+	-	-
13	Tubulo interstisyel nefrit	32	+	-	-	-
14	Hemolitik üremik sendrom	48	+	-	-	-
15	Agenazi, hipoplazi	24	+(0-bine)	+	+	-

Tablo II. ESRD olan ve ROD gelişen çocukların biokimyasal özellikleri

No	Adı Soyadı	Yaş (Yıl+Ay)	Cinsiyet	Total Kalsiyum (mg/dl)	Fosfor (mg/dl)	Total ALP (IU/ml)	İPTH (pg/ml)	Osteokalsin (ng/ml)
1	BA	15+3/12	E	8.3	5.50	1183	1304.0	23.1
2	MT	15+5/12	E	7.9	5.80	4000	1602.0	20.3
3	MS	9+9/12	E	8.0	6.10	776	201.6	27.4
4	HB	11	K	9.0	8.10	1074	481.0	28.5
5	OÖ	9+5/12	E	8.2	8.40	3749	1376.0	32.4
6	KŞ	13	E	10.4	7.09	173	225.9	29.6
7	PG	13+7/12	K	9.3	8.60	746	347.7	21.9
8	DT	13	K	10.0	8.30	2000	2000.0	27.1
9	MÖ	13+8/12	K	9.5	4.60	676	304.6	22.5
10	AC	14+3/12	K	9.6	7.40	3052	2450.3	22.7
11	AM	15	K	11.0	6.30	1178	876.0	22.7
12	AK	14+5/12	E	10.4	8.30	1230	278.0	41.4
13	ÖT	12+1/12	E	7.6	10.50	1436	632.2	28.1
14	YS	11+4/12	K	9.1	9.00	515	468.0	18.0
15	MG	12+3/12	E	8.1	7.00	841	750.0	27.2
Aritmetik Ortalama		12.89		9.09	7.40	1508.6	761.73	26.19
Standart Sapma (SD)		1.90		1.06	1.56	1176.1	654.43	5.74

Tablo III. Kontrol grubunun biokimyasal özellikleri

No	Adı Soyadı	Yaş (Yıl+Ay)	Cinsiyet	Total Kalsiyum (mg/dl)	Fosfor (mg/dl)	Total ALP (IU/ml)	İPTH (pg/ml)	Osteokalsin (ng/ml)
1	ST	10+5/12	K	9.7	3.4	96	58	9.4
2	OA	13+3/12	E	9.4	5.4	124	50	10.00
3	SY	10+2/12	E	10.0	4.20	96	58	9.50
4	OM	10+4/12	E	10.0	5.60	88	62	9.46
5	BT	10+3/12	K	9.8	3.40	105	50	9.60
6	MT	11+8/12	E	10.8	6.40	104	100	8.90
7	BY	10+6/12	K	9.9	4.2	100	90	9.20
8	AA	11+6/12	E	9.8	5.40	82	90	9.50
9	CA	11+1/12	E	11.0	4.60	80	110	9.80
10	EB	11+8/12	E	10.5	3.4	102	550	9.10
Aritmetik Ortalama		11.05		10.09	4.60	97.70	121.80	9.45
Standart Sapma (SD)		0.99		0.51	1.06	12.77	152.03	0.32

kalsiyum düzeyi normalin altında olup, bir olguda (% 6.7) yüksek, diğerlerinde ise normal olarak saptandı. Ortalama serum total kalsiyum değeri 9.09 ± 1.06 mg/dl olarak bulundu.

Hasta grubun 10 tanesinin (% 66.6) serum fosfor düzeyleri normal sınırların üzerinde bulunmuş olup, serum fosfor düzeyi 5.5 ± 10.5 mg/dl arasında değişmekteydi. Hasta grubunda serum total alkalin fosfataz düzeyi 13 olguda (% 86.7) yaşa göre normal sınırların üzerinde olup, 173 ile 4000 IU/L arasında değişmekteydi. Hasta gruptaki İPTH düzeyi, beş olguda (%33.3) hafif sekonder hiperparatiroidi, üç olguda (%20) orta sekonder hiperparatiroidi, 7 olguda (%46.6) ağır sekonder hiperparatiroidi olarak değerlendirildi. Ortalama İPTH düzeyi ise 761.73 ± 654.43 pg/ml olarak bulundu. Yine hasta grupta osteokalsin düzeyi ortalama 26.19 ± 5.74 ng/ml olarak bulundu. Hasta gruptaki serum İPTH düzeyi ortalaması 761.73 ± 654.43 pg/ml iken kontrol grubunda 121.8 ± 152 pg/ml bulunmuş olup, fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0.001$).

Hasta gruptaki serum osteokalsin düzeyi ortalaması 26.19 ± 5.74 ng/dl iken, kontrol grubunda 9.45 ± 0.32 ng/dl bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

ROD, böbrek yetersizliğinde gelişen sekonder hiperparatiroidizmin iskelet sisteminde oluşturduğu kaçınılmaz değişikliklerdir. Osteoblastik aktivitenin indirekt biokimyasal göstergesi olan serum OC konsantrasyonu ölçümü ROD'da sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır¹. Etiyolojide 7 olguda (%40) reflü nefropatisi, 2 olguda (%13.3) hipoplazi olmak üzere % 53.3 oranında konjenital malformasyon saptadık.

ROD lu olgularda genel olarak belirgin fizik muayene bulgusu yoktur. ROD ağırlaştıkça patolojik kırıklar, epifiz kaymaları ve iskelet deformiteleri fizik muayenede saptanan bulgulardır². Hastalarımızın %93.3 de kas güçsüzlüğü, %60 da kemik ağrısı, %46.7 de iskelet deformiteleri, %40 olguda epifiz kayması saptandı³. Hastalarımızın 6 tanesinde (%40) serum kalsiyum düşük, 8 olguda (%53.4) ise serum kalsiyum normal sınırlar içinde bulundu. Bu çalışmadaki sonuçlar literatür ile uyumlu idi⁴. 10 hastamızda aldıkları tedaviye rağmen hiperfosfatemi mevcuttu. Bu sonuç da literatür ile uyumlu bulundu⁵. Serum total alkaleen fosfataz düzeyleri diğer çalışmalar ile uyumlu olarak yüksek bulundu⁵. Hastalarımızın tümünde serum İPTH düzeyi normal sınırların üzerindeydi. Serum İPTH düzeyi ortalama 764 ± 654.43 pg/ml olup normalin 12 katından yüksekti.

Osteoblastlar tarafından yapılan osteokalsin ise sekonder hiperparatiroidizm ve azalmış renal klirensle ilgili olarak artmıştı⁶. Ortalama serum osteokalsin düzeyi 26.19 ± 5.74 ng/ml olup normal sınırların (2-12 ng/ml) üzerindeydi. Ortalama serum osteokalsin düzeylerini sağlam çocuklar ile karşılaştırdığımızda, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Kumchev ve arkadaşlarının 47 erişkin hasta üzerinde yaptığı çalışmada predializ hastalarında osteokalsin değerlerinin belirgin olarak yüksek olduğu ve renal osteodistrofi için anlamlı bir gösterge olduğu belirtilmiştir⁷.

Osteokalsin, esas olarak kemikte bulunur, kemik oluşumunun önemli bir parametresi olarak serumda tespit edilir. Terminal böbrek yetersizliğinde en yüksek düzeyde saptandığından renal osteodistrofi gelişen

son safha böbrek hastalarında kemik hastalığının ilerleyişi ve tedaviye yanıt hakkında bilgi veren bir marker olarak kullanılabilir⁸. Oral kalsitriol tedavisine dirençli çocuklarda oral pulse kalsitriol verilmesi sonucu serum osteokalsin düzeyinin düştüğü, serum kalsitriol düzeylerinin ise yükselmekte olduğu saptanmıştır⁹.

Bu çalışmamızda dializde olan çocuklarda serum osteokalsin düzeylerinin ROD tanısı ve tedaviye yanıtta anlamlı bir gösterge olarak kabul edilebileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Avioli LV. Bone diseases. In: Wynocarden JB, Smith LH (Eds). Cecil Textbook of Medicine. Sixteenth ed, WB Saunders Co, Philadelphia, London, 1982:1318.
2. Melick RA, Farugia W, Quelch KJ. Plasma Osteocalcin in Man. Aust J Med 1985; 15:410-6.
3. Mehls O, Ritz E. Early Treatment of Renal Osteodistropy. Cont Nephrol 1984; 37:52.
4. Itsui AC, Kook SW, Fraser D, Cumming AW, Formasier VL. Renal Osteodistropy in Children with Chronic Renal Failure. An Unexpected Common and Incapaciating Complication. Pediatrics 1982; 70:742.
5. Ilmay B. ROD'lu çocuklarda IV Kalsitriol Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği, Tez Çalışması, 1977.
6. Grundberg MC, Hanning MR et al. Clearance of osteokalsin by Peritoneal Dialysis in Children with End-stage Renal Disease, Pediatric research 1987; 21: 296-300.
7. Kumchev El, Stanchev VL, Yanova MP, Botushanova AD, Dimitrova DJ. Assesment of serum osteocalcine level in predialytic patients with chronic renal failure. Folie Med 2000; 42(1):14-8.
8. Sergeev IN, Pletsity KD, Rusnok FJ, Spirichev VB. The effect of 24, 25 dihydroxyvitamin D3 (dioxiyvitamin metabolism and immune status during chronic kidney failure). Vopr Med Khim 1990; 36 (4): 17-20.
9. Kara B, Şirin A. Renal Osteodistrofili Çocuklarda Oral Pulse Kalsitriol Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği, Tez Çalışması. İstanbul, 1996