

Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Oral ve İntravenöz Kalsitriolün Sekonder Hiperparatroidizm Üzerine Etkileri

The Effect Of Oral And Parenteral Calcitriol On Secondary Hyperparathroidism In Chronic Haemodialysis Patients

Özlem HARMANKAYA*, Taner BAŞTÜRK**, Yahya ÖZTÜRK**, Hakan YAPICI*

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği.

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği.

ÖZET

Amaç: Kronik hemodiyaliz hastalarında kalsitriolün oral ve intravenöz formlarının serum Ca, P, ALP ve PTH düzeyleri üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya yaşları 22-80 arası değişen 10 kadın ve 10 erkek 20 hemodiyaliz hastası alındı. Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba (n=11) intravenöz kalsitriol (0,5-2 µgr/her diyaliz seansı) ve ikinci gruba (n=9) oral kalsitriol (0,25-1,5 µgr/gün) dozlarında verildi. Altı ay süre ile hastaların serum Ca, P, ALP ve parathormon değerleri izlendi.

Bulgular: Altı ay sonunda İV kalsitriol alan grupta alkalin fosfataz değerlerindeki düşüş istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0,05). Her iki gruptaki Ca, P ve oral kalsitriol alan gruptaki ALP değerlerindeki değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05). İV kalsitriol alan gruptaki parathormon değerlerinde hastaların %37'sinde ve oral kalsitriol alanların da %44'ünde düşüş saptandı.

Sonuç: Hemodiyaliz hastalarında, kalsitriolün oral ve İV formlarının serum Ca, P, ALP ve parathormon değerlerine olan etkileri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kalsitriol, kronik renal yetersizlik, parathormon, Ca, P, ALP.

SUMMARY

Object: This study was designed to compare the effects of oral and parenteral calcitriol on serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and parathormone.

Material and Method: Twenty patients with end-stage renal failure on maintenance hemodialysis (10 males and 10 females, ages ranging between 22 and 80 years) were enrolled to the study. They were randomly assigned to two groups. The first group (n=11) was given active vitamin D (0.5-2 µgr) intravenously after every hemodialysis session, thrice per week. Second group (n=9) received oral calcitriol (0.25-1.5 µgr/day). Serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and parathormone levels were observed for six months.

Results: At the end of six months, the decrease in alkaline phosphatase levels in the IV calcitriol receiving group was statistically significant (p<0.05). The calcium and phosphorus levels in both groups and ALP levels in the oral calcitriol receiving group was not statistically significant (p>0.05). Parathormone levels were decreased in 37% of the IV calcitriol receiving group and 44% of the group on oral calcitriol therapy.

Conclusion: In patients on hemodialysis therapy, there was not a significant difference between the effects of oral or IV calcitriol on serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and parathormone levels.

GİRİŞ

Kronik renal yetersizlik olan (KRY) hastalarda renal kemik hastalığının mevcudiyeti yıllardan beri bilinmektedir. Stanbury ve Dent'in çalışmalarının kronik renal yetersizliği olan hastalarda gözlenen kemik bozukluklarının divalan ion metabolizması, paratiroid hormon ve D vitamini bozuklukları ile bağlantısını kurmada çok büyük önemi oluşmuştur(1,2).

Yazışma Adresi:

Uzman. Dr. Özlem HARMANKAYA
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nefroloji Kliniği 231 22 09/1619

Özellikle son 10 yılda yapılan çalışmalar ile renal yetersizliği olan hastalarda görülen kemik hastalıklarının patojenitesi ve tedavisi ile ilgili birçok yeni gelişmeler elde edilmiştir. Geliştirilen yeni D vitamini preparatları, renal kemik hastalıklarının tedavisinde önemli adımlar atılmasını sağlamıştır. Bunların ışığı altında son dönem böbrek yetersizlikli hastaların daha iyi tedavi edilmeleriyle kemik bozukluklarının uzun dönem seyri ve bunların klinik görünümleri değişmiştir. Fakat KRY'li hastalarda divalan ion metabolizmasının patogeneziine ait artmış bilgilere rağmen optimal tedavi hakkında sabit yaklaşımlar yoktur. Günümüzde kullanılan tedaviler ne tam etkili ne de zararsızdır ve sekonder hiperparatiroidizm (HPTH) hala major bir klinik sorun olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir.

D vitamini preparatlarının değişik farmösitik formları ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu sebeple KRY'li hastalarda D vitamini tedavisinde henüz bir görüş birliği oluşmamıştır. Bu amaçla biz prospektif bir çalışmayla hemodialize giren KRY'li hastalarda oral ve intermittan IV Kalsitriolün serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon değerleri üzerine etkilerini karşılaştırmak istedik.

MATERYAL VE METOD

Çalışma kapsamına kronik renal yetersizliği olan en az altı aydır hemodialize giren ve oral D vitamini preparatı aldığı halde serum parathormon düzeyleri normalin üç katından fazla olan hastalar alındı. Çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodializ ünitesinde diyalize giren, yaşları 22 ve 80 arasında değişen 10 kadın ve 10 erkek olmak üzere 20 hastada yapıldı.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalarda (n=11) aldıkları oral D vitamini preparatı kesilerek her diyaliz seansında 0.5 µgr dozunda, IV bolus tarzında kalsitriol başlandı. Doz 2-4 haftalık zaman diliminde serum kalsiyumu 5.3mEq/L'yi aşmayacak şekilde her diyaliz seansında 0.5 µgr artırıldı.

Diğer gruba (grup 2, n=9) oral kalsitriol, başlangıçta günde 0.25 µgr dozunda verildi. Doz her 2-4 haftalık zaman dilimlerinde serum kalsiyumu 5.3mEq/L'yi aşmayacak şekilde 0.25 µgr artırıldı. Hastaların takibinde iki haftada bir serum alkalen fosfataz, kalsiyum ve P değerleri ölçüldü. Her üç ayda bir serum parathormon düzeyi (C-terminal spesifik) ölçüldü.

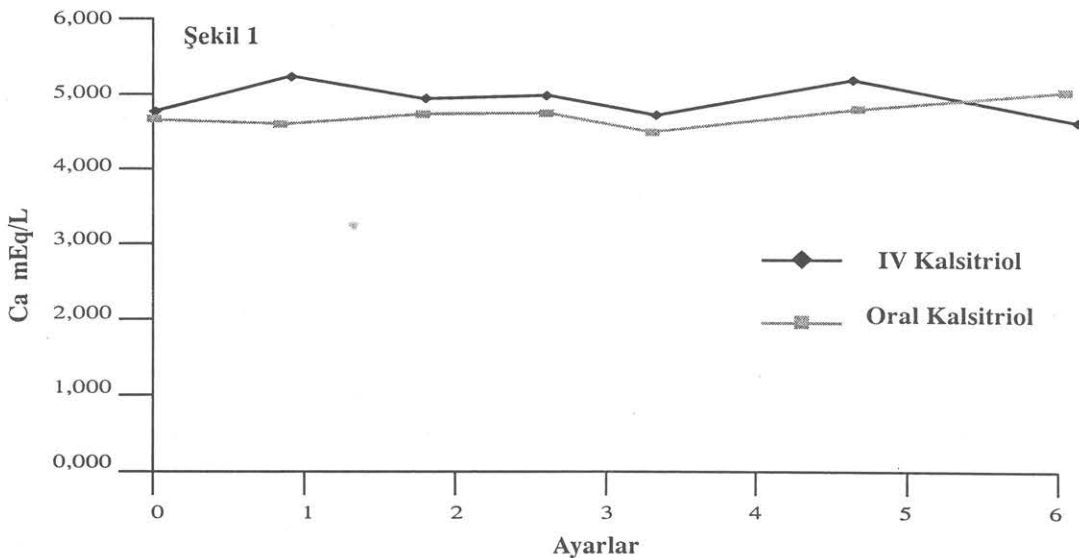
Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeylerinin ölçümünde "Hitachi 717 Automatic Analyzer" (Boehringer Mannheim) kullanıldı. P düzeyinin ölçümünde "Fosfomolipik A" Ca düzeylerinin ölçümünde "Metil Tymol Blue" ve alkalen fosfataz düzeylerinin ölçümünde ise "Paranitofenil fosfat" kullanıldı.

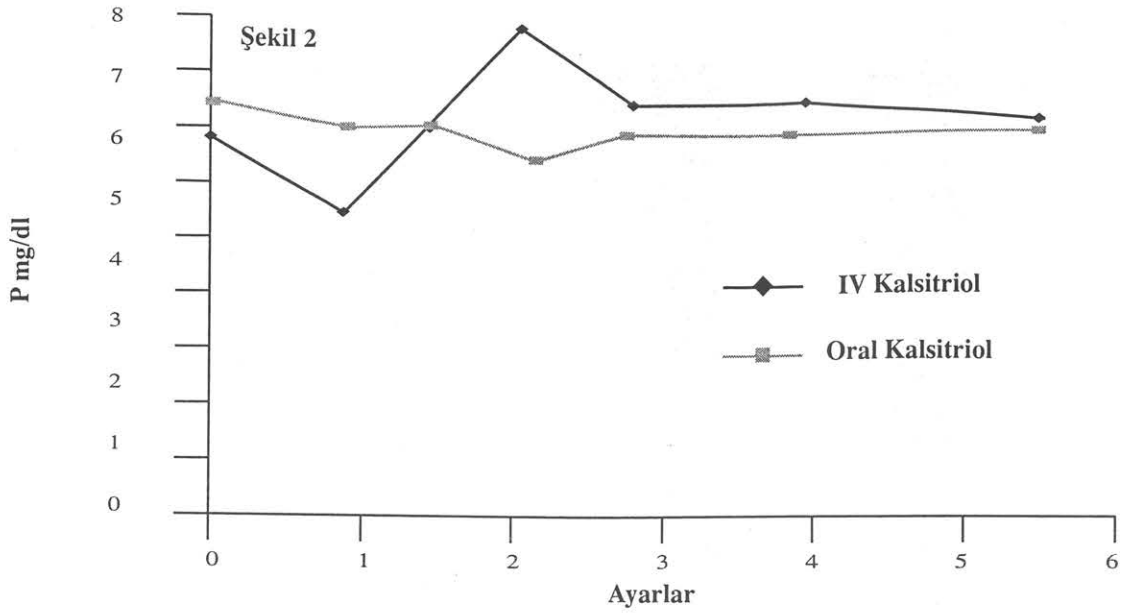
Serum parathormon düzeylerini ölçmek için INCSTAR C-terminal RIA metodu kullanıldı.

Çalışma süresince hastaların aldıkları kalsiyum preparatları ve fosfat bağlayıcılara devam edildi. Serum kalsiyumunun 5.3mEq/L'yi aştığı durumlarda hastaların aldığı kalsiyum preparatları, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar azaltıldı veya tamamen kesildi. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi "Student T Test"ine göre yapıldı.

BULGULAR ve SONUÇ

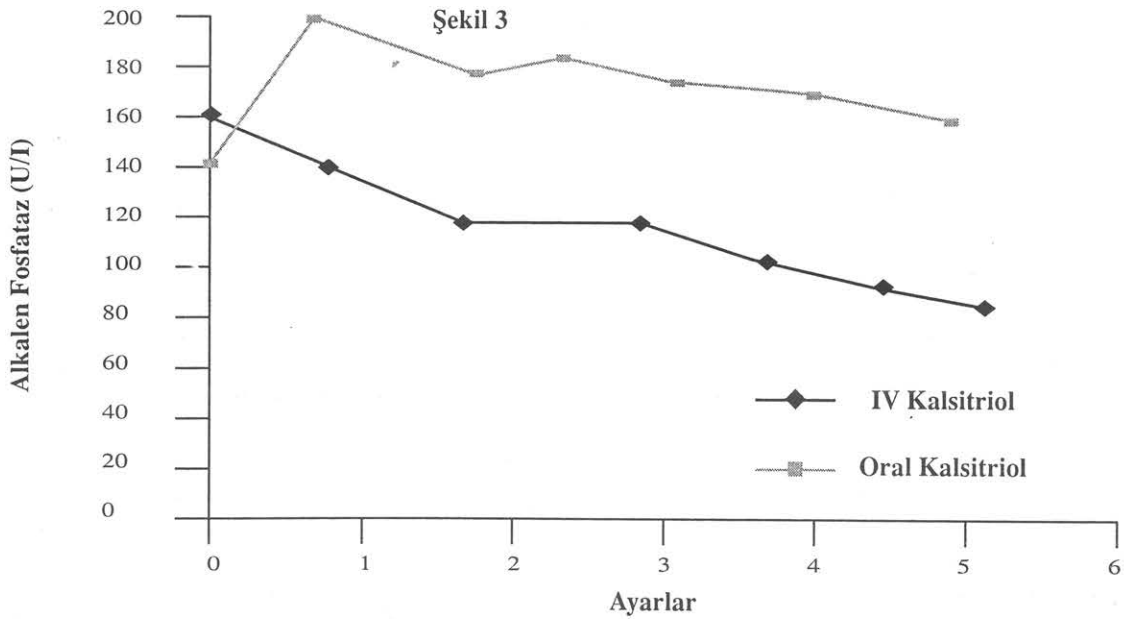
Çalışmaya alınan 20 hastanın 10'u kadın ve 10'u erkekti. Oral kalsitriol alan grupta yaş ortalaması 48.3 ± 15.46 , IV kalsitriol alan grupta yaş ortalaması 53 ± 23 idi. Çalışma kapsamına alınan 20 hastanın tümü önceden oral kalsitriol kullanıyordu. IV kalsitriol alan hasta grubu (grup 1) ile oral kalsitriol alan hasta grubunun (grup 2) başlangıç parathormon, alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfor değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). IV kalsitriol uygulanan birinci gruptaki hastaların 0-6. aylar arasında serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$; Şekil 1, Şekil 2).





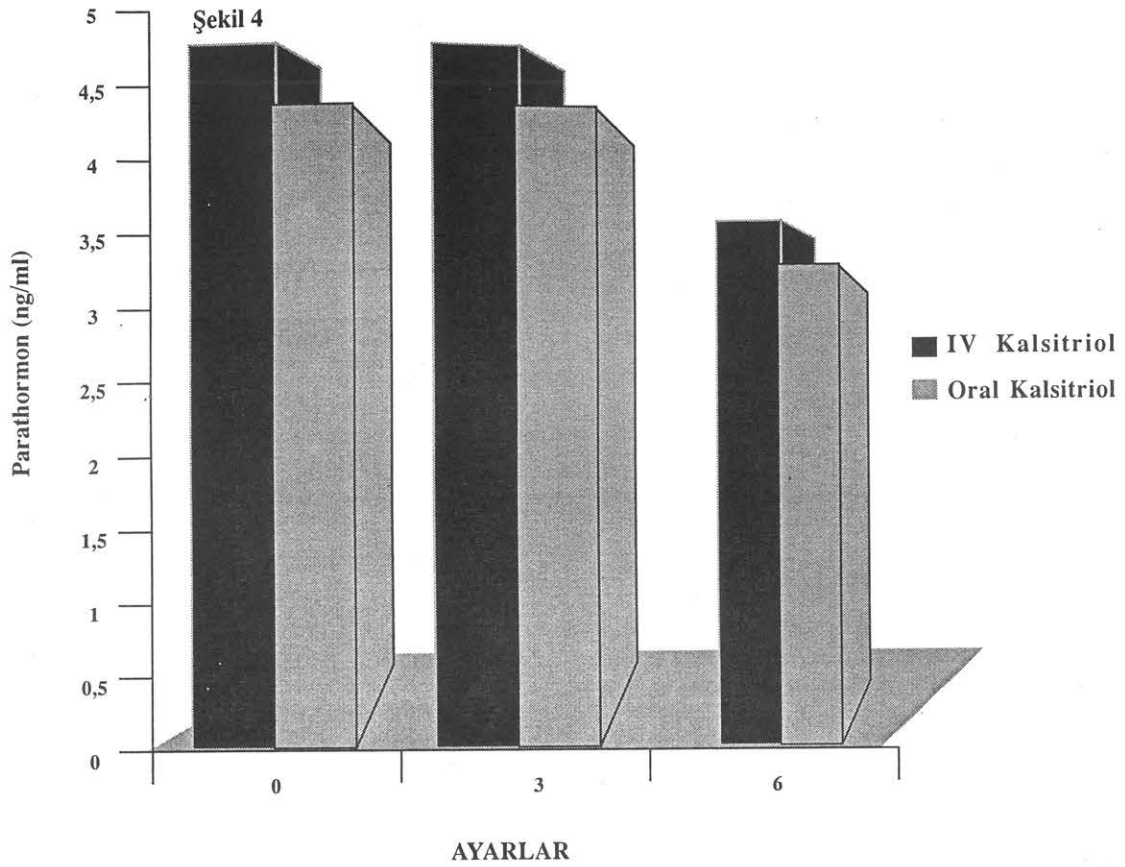
Birinci gruptaki hastaların 0-6. aylar arasında serum ALP değerlerinde görülen düşüş istatistiksel açıdan

anlamli bulundu ($p < 0.05$; Şekil 3).



Oral kalsitriol tedavisi uygulanan ikinci gruptaki hastaların 0-6. aylar arasında serum kalsiyum, P ve ALP düzeylerinde görülen değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Birinci gruptaki hastaların serum parathormon düzeyindeki değişiklikler (0, 3 ve 6. aylarda) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). İkinci gruptaki hastaların 0,3 ve 6. aylarda tespit edilen serum parathormon değerleride istatistiksel

olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$; Şekil 4). IV kalsitriol alan 11 hastadan 4'ünde (%37) serum parathormon değerleri amaçlanan serum seviyelerine ki bu normal değer in üst sınırı olan 0.66 ng/mL'nin 2-3 katı idi, düşürülebildi. Oral kalsitriol alan 9 hastanın ise 4'ünde (%44) serum parathormon düzeyi amaçlanan seviyeye düşürülebildi.



TARTIŞMA

Üremik osteodistrofinin tedavisi serum kalsiyum ve fosforunun kontrolü ile D vitamin analoglarının verilmesini içermektedir. Tedavinin temeli D vitamin preparatlarının verilmesidir, çünkü sadece kalsiyum ve fosfor bağlayıcı ajanların verilmesi ile normal serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin sağlanmasının aşırı PTH sekresyonunu tam olarak engelleyemediği bilinmektedir (1). Kalsitriol analogları yıllardan beri günlük oral kullanılmaktadırlar. Bu kullanım şekli serum parathormon düzeylerini düşürmede ve kemik lezyonlarını iyileştirmede sıklıkla etkilidir (2,3). Ancak hiperkalsemi gelişebilmesi tedaviyi engelleyen unsurlardan birisidir. Yapılan araştırmalar sonucunda kalsitriolün IV formunun tedaviye girmesiyle hiperkalsemi riskinin minimuma indirilebileceği yolunda çalışmalar bildirilmiştir. Slatopolsky ve arkadaşları, haftada 3 kez bolus tarzında IV kalsitriol verilen hastalarda plazma parathormon düzeylerinde belirgin azalma tespit etmişlerdir. Bu azalma serum kalsiyum düzeylerinde belirgin değişiklikler meydana

gelmeden oluşmuştur (3). Bu bulgular, kalsitriolün PTH sekresyonu üzerine plazma kalsiyumundaki değişikliklerden bağımsız inhibitör bir etkisinin olduğunu göstermektedirler. Böylece en düşük hiperkalsemi gelişme riski ile tedavi imkanı verebilecek yeni bir kalsitriol tedavi rejimi kullanıma girmiştir. Gerçekten de son dönemde yapılan birçok çalışma, IV veya oral verilen intermittan kalsitriol tedavisinin serum kalsiyum konsantrasyonunu çok az etkileyerek serum PTH değerinde azalmalar bildirmişlerdir (4,5). Çalışmamızda da her iki grupta da serum kalsiyumunda aşırı artışlar meydana getirmemiştir. IV kalsitriol alan grupta 2, oral kalsitriol alan grupta ise 1 haftada üst sınırı aşan (>5.3 mEq/L) kalsiyum düzeyleri tespit edildi ancak bu yan etki kalsiyum preparatlarının kesilmesiyle önlenildi.

Diyaliz hastalarında serum PTH düzeylerinin hiperfosfatemi düzeyleriyle pozitif korelasyonu vardır. Reiss ve arkadaşları normal kişilere bile büyük dozda fosfor verilmesinden sonra serum kalsiyumunda azalma ve PTH düzeyinde artış tespit ettiler. Kalsitriolün fosfor

homeostazı üzerine majör etkisi barsaklardan fosfor emilimini arttırmasıdır. Bu yüzden özellikle diyetle fosfor kısıtlaması yapamayan hastalarda, kalsitriol tedavisiyle serum fosforunda artışlar gözlenebilir. Bu bize, IV kalsitriol alan hasta grubunda üçüncü ayda görülen fosfor artışını açıklayabilir. Genelde görülen ise kalsitriol tedavisinin ilk 2-3 ayı boyunca, kemikte kalsiyum ve fosfor depolanmasından dolayı fosforun düşmesi ve kemik mineralizasyonunu tamamlayınca serum fosforunun artmasıdır.

Plazma alkalin fosfataz düzeyleri sekonder hiperparatiroidizmin histolojik bulgularıyla ve serum PTH düzeyleriyle korelasyon gösterir. Kalsitriol tedavisiyle serum ALP değerlerinin haftalar, aylar içinde azalması kemik mineralizasyonunu gösterir. Bizim çalışmamızda IV kalsitriol alan birinci grubun serum ALP değerlerindeki düşüş, 0. ayda 160.55 ± 106 U/L ve 6. ayda 94.27 ± 39 U/L idi ve bu değerler istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p < 0.05$). Bu azalmayı kemik mineralizasyonundaki azalmaya bağlayabiliriz. İkinci grupta ise her ne kadar ikinci aydan sonra ALP değerleri artmış gibi görünüyorsa da, ikinci aydan 6. aya azalma belirgin olarak görülmektedir. Tedavinin başlangıcındaki bu artış diyet, fosfor alımındaki değişikliklere ve kalsitriol düzeyindeki farklılıklara bağlı olabilir.

Kronik renal yetmezlikteki hastaların çoğunda serum parathormon değerleri yükselmiştir. Kalsitriolün

paratiroid hücreleri üzerine doza bağımlı direkt inhibitör etkisi vardır. Bir çok klinik çalışmada kalsitriolün sekonder hiperparatiroidizmde serum parathormon düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise birinci grupta %37 hastada parathormon değerlerinde istenilen düzeylere düşüş saptandı. Başlangıç parathormon değerleri 4.87 ± 2.25 ng/mL, 6. aydaki değer 3.75 ± 3.39 ng/mL olarak bulundu. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İkinci gruptaki hastalarda ise %44 hastada istenen düzeylere kadar bir düşüş saptandı. Her iki IV ve oral kalsitriol arasında parathormona olan etkileri açısından anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda saptadığımız parathormon düzeyindeki düşüş istatistiksel bakımdan anlamsız olmasına rağmen gözardı edilmemelidir. Hastaların diyet ve ilaç alımına uyumlarının düşük olması gibi muhtemel faktörlerin sonuçları etkilemesi mümkün olabilir. Kalsitriolün IV formu tedaviye uyum gösteremeyen hastalarda gerekli serum düzeyini sağlamada yararlı olabilir. Ayrıca günlük oral kalsitriol alan hastalarda tedaviye rağmen yüksek seyreden parathormon değerleri tespit edildiğinden IV kalsitriol bir tedavi alternatifi olarak düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda kalsitriolün parathormon seviyelerini düşüren optimal doz ve süresi kesinlik kazanmamıştır. Bu nedenler birçok kontrollü ve uzun süreli araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Berl T, Berns AS, Huffer WE, Hammil K, Alfrey AC, Arnaud CD, Schrier RW: 1,25 Dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis. Ann Int Med 88:774-780, 1978.
2. Coburn JW: Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. Kidney Int 38 (Suppl 29): 54-61, 1990.
3. Malluche HH, Faugere MC: Effects of 1,25 (OH) 2D3 administration on bone in patients with renal

failure. Kidney Int 388 (Suppl 29):48-53,,1990.

4. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolky EA: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. n EngJ Med 321:274-279, 1989.

5. Malberty F, Surian M, Cosci P: Effect of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 7:822-828, 1992.