

Diyaliz Öncesi Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Subperiosteal Rezorpsiyon Bulgusu ile Serum İntakt Parathormon ve Kemik Alkalen Fosfataz Düzeyleri Arasındaki İlişki

THE RELATION BETWEEN SUBPERIOSTEAL RESORPTION SIGNS AND SERUM PARATHYROID HORMON AND BONE ALKALINE PHOSPHATASE LEVELS IN PREDIALYSIS PATIENTS

Dilek TORUN*, Cüneyt YÜKSEL*, Mert KÖROĞLU**

* Dr., Ankara Numune Hastanesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği,

** Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, ANKARA

Özet

Amaç: Kronik böbrek yetmezliğinin erken döneminde düz plan el-bilek filminin subperiosteal rezorpsiyonu saptamadaki duyarlılığı sınırlı olmasına rağmen, osteoblastik aktiviteyi gösteren biyokimyasal yöntemlerle birlikte değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada henüz diyaliz tedavisi başlamamış olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda el-bilek grafisi kullanılarak subperiosteal rezorpsiyon sıklığı ve bunun intakt parathormon (iPTH) ve kemik alkalen fosfataz (k-ALP) düzeyi ile ilişkisi araştırıldı.

Materyal ve Metod: Diyaliz tedavisi öncesi kronik böbrek yetmezlikli 50 hastada el- bilek grafisi, intakt parathormon ve kemik alkalen fosfataz değerleri çalışılmıştır.

Bulgular: El-bilek grafisinde hastaların %14'ünde (5 hastada grade I, 2 hastada grade II) subperiosteal rezorpsiyon saptandı. Subperiosteal rezorpsiyonu olan grupta serum intakt parathormon ve kemik alkalen fosfataz değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Kronik böbrek yetmezliğinin sık görülen bir komplikasyonu olan sekonder hiperparatiroidizm (SHP) diyaliz öncesi dönemde başlar ve sıklığı kronik böbrek yetmezliğinin süresi ile artar. Erken dönemde el-bilek grafisinin duyarlılığı zayıf olmasına rağmen, intakt parathormon ve kemik alkalen fosfataz değerleriyle birlikte kullanıldığında hiperparatiroidik kemik hastalığının erken dönemde tanınması ve doğru tedavinin planlanmasında klinisyenlere yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sekonder hiperparatiroidizm,
Kemik alkalen fosfataz, İntakt parathormon,
Subperiosteal rezorpsiyon

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:549-552

Summary

Purpose: Although hand X-Ray graphy has limited sensitivity for detecting subperiosteal resorption in the early stages of chronic renal failure, it is widely in use with biochemical parameters which show osteoblastic activity. In this study the frequency of subperiosteal resorption and its relation with intact parathyroid hormone (iPTH) and bone alkaline phosphatase (b-ALP) levels.

Materials and Methods: Hand X-rays graphy, intact parathyroid (iPTH) and bone alkaline phosphatase (b-ALP) levels have been studied in 50 predialysis chronic renal failure patients.

Result: Subperiosteal resorption was found in 14% of the patients (five patients had grade I, the others had grade II). Plasma intact parathyroid (iPTH) and bone alkaline phosphatase (b-ALP) levels were significantly higher in patients with subperiosteal resorption than the those having normal X-rays.

Conclusion: Secondary hyperparathyroidism which is a frequent complication of chronic renal failure starts in the predialysis period and its frequency increased with the duration of chronic renal failure. Although hand X-rays graphy has a weak sensitivity in the early stages, we think when it is use with intact parathyroid (iPTH) and bone alkaline phosphatase (b-ALP) values it may be helpful for early diagnosis and management of secondary hyperparathyroid bone disease.

Key Words: Secondary hyperparathyroidism,
Bone alkaline phosphatase,
Intact parathyroid hormone, Subperiosteal resorption

T Klin J Med Sci 2002, 22:549-552

Hiperparatiroidik üremik kemik hastalığı; paratiroid bezin hiperplazisi, artmış serum parathormon, alkalen fosfataz düzeyi ve kemikte osteolitik rezorpsiyon ile karakterizedir (1). Böbrek fonksiyonlarında azalma (kreatinin klirensi <70ml/dk) ile orantılı olarak artan serum

fosfor ve azalan serum kalsiyum düzeyleri paratiroid bezi uyarak parathormon salınımını arttırmaktadır (2).

Sekonder hiperparatiroidizmin (SHP) sıklığı tanı için kullanılan kriterlere bağlıdır. En kesin tanısal yöntem tetrasiklin işaretli transiliak kemik biyopsisi olmasına

rağmen, ağırlı bir işlem olması, işlem sırasında hematoma gelişebilmesi, değerlendirilmesinde deneyimli kişilere gereksinim olması ve pahalı olması nedeniyle günümüzde hem hasta hem de klinisyenlerce pek tercih edilmemektedir (3,4). Son yıllarda duyarlılığı sınırlı olmasına rağmen, kemik alkalen fosfataz (k-ALP) ve intakt parathormon (iPTH) gibi kemik metabolizmasının biyokimyasal parametreleri ve radyolojik incelemeler tanıda sıklıkla kullanılmaktadır (5).

Bu çalışmada henüz düzenli diyaliz programına alınmamış, kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç tedavisi almayan hastalarda el-bilek grafisi kullanılarak subperiosteal kemik rezorpsiyonunun (SPR) sıklığını ve bunun intakt parathormon (iPTH) ve kemik alkalen fosfataz (k-ALP) ile ilişkisi incelendi.

Metod

Henüz diyaliz programına başlanmamış kreatinin klirensi ortalama 9.06 ± 7.64 ml/dk, yaş ortalaması 45.6 ± 14.6 yıl olan 26 erkek, 24 kadın hasta çalışma grubuna dahil edildi. Hastaların hiçbirinde daha önceden kemik metabolizmasını etkileyen steroid, antikoagülan, anti epileptik grubundan ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hastaların hiçbirisi vitamin D veya kalsitriol, fosfor kontrolü için alimünyum içeren fosfat bağlayıcı ilaç kullanmıyordu.

Böbrek yetmezliğinin altta yatan nedeni; 12 hasta (%24) Diabetik Nefropati, 16 hastada (%32) Hipertansiyon, 7 hastada (%14) Glomerulonefrit, 2 hastada (%4) Polikistik böbrek hastalığı, 2 hastada (%4) Obstrüktif Nefropati ve 11 hastada (%22) nedeni bilinmeyenler olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan hastaların baskın olan elin el-bilek grafisi çekildi. Grafiler hastaların kliniğinden habersiz olan tek bir radyolog tarafından subperiosteal rezorpsiyon genişliğine göre derecelendirildi:

Grade 0: Normal kemik grafisi

Grade I: Rezorpsiyon orta falanksın proksimal metafizinin radyal kenarında sınırlı

GradeII: İkiden fazla parmağı tutmuş sınırlı rezorpsiyon

GradeIII: Radyal kenarda diyafizin periosteal yüzeyinin yarısından fazlasını tutmuş rezorpsiyon

GradeIV: Diyafizin ulnar kenarını da tutan rezorpsiyon (1).

Tüm hastalardan 12 saatlik açlıktan sonra alınan kan örneklerinde; üre, kreatinin, iyonize kalsiyum (iCa), fosfor, kemik alkalen fosfataz (k-ALP), intakt parathormon (iPTH) düzeyleri ölçüldü.

Kreatinin klirensi Cockcroft ve Gault tarafından geliştirilen formüle göre hesaplandı:

$$\text{Kreatinin klirensi(ml/dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{plazma kreatini(mg/dl)}}$$

Üre; kinetik olarak üreaz, kreatinin; deproteinize edilmemiş alkalen pikrat, iyonize kalsiyum deproteinizasyonsuz O-kresolftalein kompleks (normal değeri 1.05-1.25 mmol/L), fosfor fosformolbdate yöntemiyle olimpus AU 800 otoanalizörde (normal değeri 0.80-1.50 mg/dl), kemik alkalen fosfataz; selüloz asetat elektroforez yöntemiyle (normal değeri 40-112 IU/L), intakt parathormon; IRMA metodu kullanarak immunoreaktif olarak ölçüldü (normal değer 12-72 pg/ml).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde student's t test, khi-kare testi, varyans analizi ve korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak en küçük anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ve biyokimyasal parametrelerinin ortalaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

50 hastanın çekilen el-bilek grafisinde; 43 hastada normal (%86), 7 hastada (%14) subperiosteal rezorpsiyon (SPR) tespit edildi. Subperiosteal rezorpsiyonun derecesi hastaların 5'inde grade I, 2'sinde grade II idi.

Grade I subperiosteal rezorpsiyonu olan hastaların 1'inde altta yatan neden Diabetes Mellitus, 2'sinde Hipertansiyon, 1'inde Obstrüktif Nefropati ve 3 hastada bilinmeyen nedendi. Grade II SPR'ü olan hastaların birinde altta yatan neden Hipertansiyon diğerinde bilinmeyen nedendi (Tablo 2).

Subperiosteal rezorpsiyonu olan grupta serum iCa düzeyi 1.01 ± 0.4 mmol/L, serum fosfor 2.9 ± 0.5 mg/dl, iPTH 838.3 ± 52 pg/dl, total ALP 498.5 ± 259.5 IU/L ve K-ALP 154.8 ± 50 IU/L düzeyindeydi. Kemik grafisi normal olan hastalarda serum iCa 1.05 ± 0.1 mmol/L, serum fosfor 2.1 ± 0.7 mg/dl, iPTH 182.43 ± 131.6 pg/dl, total ALP 183.7 ± 115.8 IU/L ve K-ALP 88.9 ± 59 IU/L düzeyindeydi. İki grup arasında iCa ($p < 0.01$), fosfor ($p < 0.05$), iPTH ($p < 0.01$), total ALP ($p < 0.01$) ve kemik ALP ($p < 0.05$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 3).

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların demografik ve biyokimyasal özellikleri

	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	45.6±14.6
Kreatinin (50-150 Umol/L)	706.1±319.2
iCa (1.05-1.25 mmol/L)	1.02±0.2
Fosfor (0.80-1.50 mmol/L)	2.28±0.8
iPTH (12-72 pg/ml)	282.1±256.1
k-ALP (40-112 IU/L)	99.6±63.4

Tablo 2. Subperiosteal rezorpsiyonu olan hastaların altta yatan neden

	Grade I SPR N= 5	Grade II SPR N= 2
Diabetik Nefropati	1	
Hipertansiyon	2	1
Obstrüktif Nefropati	1	
Bilinmeyen neden	3	1

Tablo 3. Subperiosteal rezorpsiyon ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

	SPR olan N=7 (% 14)	SRP olmayan N=43 (%86)	P
İCa mmol/L	1.01±0.4	1.05±0.1	P<0.01
Fosfor mg/dl	2.9±0.5	2.1±0.7	P<0.05
iPTH pg/dl	838.3±52	182.4±131.6	P<0.01
k-ALP IU/L	154.8±50	88.9±59.3	P<0.05
Total ALP IU/L	498.5±259.5	183.7±115.8	P<0.01

Tablo 4. Biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

	İca	Fosfor	iPTH	k-ALP
İca				
Fosfor	-0.246			
iPTH	-0.319*	0.399**		
k-ALP	-0.118	0.030	0.578**	

* p<0.05 **p<0.01

Serum iPTH düzeyiyle fosfor (r=0.399** p<0.01) ve k-ALP (r=0.578** p< 0.01) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu (Tablo 4).

Tartışma

Hiperparatiroidik kemik hastalığının gelişimi böbrek yetmezliğinin erken döneminde başlamasına rağmen, diyaliz öncesi dönemdeki hastalarda yapılmış çalışmalar diyaliz hastalarına göre sınırlı sayıdadır (6).

Sekonder hiperparatiroid kemik hastalığının saptanmasında en duyarlı yöntem kemik biyopsisidir fakat özel durumlar dışında tanıda yaygın olarak kullanılmamaktadır. El bilek grafisinin duyarlılığı erken dönemde sınırlı olmasına rağmen, osteoblastik aktivitenin göstergesi olan parathormon, kemik alkalin fosfataz gibi biyokimyasal parametre-lerle birlikte kullanımı ucuz ve kolay uygulanması nedeniyle son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

Bu çalışmada henüz diyaliz tedavisi başlanmamış kronik böbrek yetmezlikli hastalarda geleneksel radyolojik

yöntemler kullanarak el falanklarında subpeosteal rezorpsiyon sıklığını ve bunun parathormon, kemik alkalin fosfataz düzeyi ile ilişkisi incelendi.

Erken dönemlerde geleneksel radyolojik yöntemlerle subperiosteal rezorpsiyon bulgusunun gösterilmesi her zaman mümkün değildir. Yapılmış çalışmalarda subperiosteal rezorpsiyon sıklığı, hastaların seçimi, uygulanmış tedavi, istatistiksel metodlar, tanısal kriterlere bağlı olarak farklı oranlarda bulunmuştur (8). Cundy ve arkadaşları çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında subperiosteal rezorpsiyon sıklığını %24, Pazianas ve arkadaşları ise %27 oranında bulmuşlardır (9,10).

Bizim çalışmamızda subperiosteal rezorpsiyon sıklığı %14 olup önceki çalışmalardan düşüktü. Diyaliz tedavisinin kendisinin renal osteodistrofinin gelişimini hızlandırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim sonuçlarımızın düşük olmasının bir nedeni belki de hastaların henüz diyaliz tedavisine başlanmamış olması ve bir miktar böbrek rezervlerinin devam etmesine bağlı olabilir.

Sekonder hiperparatiroidik kemik hastalığında, parathormon ve alkalin fosfataz düzeylerinde belirgin artış gözlenir (11).

Osteoblastik aktiviteyi gösteren serum alkalin fosfataz düzeyi uzun süredir kemik hastalığının biyokimyasal göstergesi olarak kullanılmaktadır. Total alkalin fosfataz kemik dışında karaciğer, bağırsak, plesanta gibi bir çok organdan salındığı için total alkalin fosfatazın sekonder hiperparatiroidik kemik hastalığının tanısında spesifitesi sınırlıdır. Tanıda alkalin fosfataz kemik izoenziminin spesifitesi total alkalin fosfatazdan daha yüksektir (12,13).

Radyolojik bulgular sıklıkla parathormon ve alkalin fosfataz artışıyla korelasyon gösterir (11,14). Jensen ve arkadaşları çalışmalarında 29 hemodiyaliz hastasında alkalin fosfataz, intakt parathormon ve hiperparatiroidik X-Ray bulguları arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (1). Ritz ve arkadaşları 22 hastada radyolojik skor ve serum parathormon düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (15). Aksine Debnam ve arkadaşları 17 hastada subperiosteal rezorpsiyon ve biyokimyasal parametreler arasında bir ilişki gösterememişlerdir (16). Bizim çalışmamızda da radyolojik olarak subperiosteal rezorpsiyonu olan hastaların parathormon ve kemik alkalin fosfataz düzeyleri, kemik grafisi normal olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ve literatürle uyumluuydu.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalar arasında hangilerinde ciddi kemik hastalığı gelişeceğini gösteren faktörler hakkında bilgiler çok azdır, buna rağmen riskli

hastaların belirlenmesinde ve profilaksi planlanmasında bazı bilgiler hastalığın patogenezinde değerli olabilir. Bu faktörler; yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliğinin süresi, nedeni, diyet alışkanlıkları, uygulanan tedavinin tipi ve diyaliz süresidir. (17). Pzianas ve arkadaşlarının yaptığı büyük serili bir çalışmada, yaş, cinsiyet, ırk, böbrek yetmezliğinin süresi ve nedeni subperiosteal rezorpsiyon gelişiminde potansiyel risk faktörleri olarak bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda da subperiosteal rezorpsiyon gelişimi ile bu faktörler arasında anlamlı fark yoktu.

Diyabetik hastalarda gelişen nöropatinin bozulmuş parathormon sekresyonundan sorumlu faktör olabileceği ileri sürülmüştür (18,19). Cundy ve arkadaşlarının, Dahl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda diyabetik hasta grubunda subperiosteal rezorpsiyonun gelişim riskini düşük bulunmuşlardır (8,9). Hasta sayısı az olmasına rağmen, literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda subperiosteal rezorpsiyon sıklığı diğer gruplara göre daha az sıklıktaydı. Hastaların çoğunda böbrek yetmezliğinin süresi bilinmediğinden subperiosteal rezorpsiyon gelişimiyle hastalığın süresi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak kronik böbrek yetmezliğinin sık görülen bir komplikasyon olan sekonder hiperparatiroidizm (SHP) diyaliz öncesi dönemde başlar ve sıklığı kronik böbrek yetmezliğinin süresi ile artar. Erken dönemde el-bilek grafisini duyarlılığı zayıf olmasına rağmen intakt parathormon ve kemik alkalin fosfataz değerleriyle birlikte kullanıldığında hiperparatiroidik kemik hastalığının erken dönemde tanınması ve doğru tedavinin planlanmasında klinisyenlere yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Jensen PS, Klinger AS. Early Radiographic Manifestations of Secondary Hyperparathyroidism Associated With Chronic Renal Disease. *Radiology*. 1977;125: 645-52.
- Anthony A, Portale R, Curtis M. Pathogenesis of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Insufficiency. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17: 211-20.
- Malluche HH, Faugere C. Uremic Bone Disease: Current Knowledge, Controversial Issues, and New Horizons. *Miner Electrolyte. Metab* 1991;17:281-96.
- Heaf JG, Nielsen LP, Mogensen NB. Use of Bone Mineral Content Determination in the Evaluation of Osteodystrophy among Hemodialysis Patients. *Nephron* 1983; 35:103-7.
- Gerakis A, Hutchison AJ, Apostolou TH, Freemont AJ, Billis A. Biochemical Markers for Non-Invasive Diagnosis of Hyperparathyroid Bone Disease and Adynamic Bone in Patients on Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11: 2430-8.
- Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, Sardella D, Chicca S, Manni M., Bonucci E, Taggi F. Renal Bone Disease in 76 Patients with Varying Degrees of Predialysis Chronic Renal Failure: a cross sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:813-9.
- Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, Aaron JE. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron* 1997;75:412-9.
- Dahl E, Nordal KP, Attramadal A, Halse J, Flatmark A. Renal Osteodystrophy in Predialysis Without Stainable Bone Aluminum. *Acta Med Scand* 1988;224: 157-1.
- Cundy T, Hand DJ, Oliver DO, Woods CG, Wright FW, Kanis JA. Who Gets Renal Bone Disease Before Beginning Dialysis. *Br Med J* 1985;290:271-5.
- Pzianas M., Phillips ME., MacRae KD, Eastwood JB. Identification of Risk factors for Radiographic Hyperparathyroidism in 422 Patients With End-Stage Renal Disease: Development of Clinical Predictive Index. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1098-105.
- Bushinsky DA, Bone disease in moderate renal failure: cause, nature and prevention. *Annu. Rev. Med.* 1997;48:167-76.
- Behnke B, Kemper M, Kruse HP, Müller-Wiefel DE. Bone Alkaline Phosphatase in Children with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13: 662-7.
- Jarava C, Armas JR, Salgueira M, Palma A. Bone Alkaline Phosphatase Isoenzyme in Renal Osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl 3):43-6.
- Lindenau K, Kokot F, Vetter K, Fröhling, PT, Schimicker R, Futh U, et al. Current Status of Diagnosis and Treatment of renal osteodystrophy in The Predialysis Period . *Cont Nephrol*. 1988.65:107-14.
- Ritz E, Proger P, Kremien B, Bammer J, Malluche HH., Schmidt-Gay KH. Skeletal X-Ray Finding and Bone Histology in Patients on The Hemodialysis. *Kidney Int*. 1978;13:316.
- Deban JW, Bates ML, Kopelman RC, Teitelbaum SL. Radiological Pathological Correlations in Uremic Bone Disease. *Radiology* 1977;125:654-8.
- Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. *Skeletal Disorders*. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Second Edition.
- Mori H, Iba K, Nishizawa Y, Okomato T, Matsushita Y, Kikunami K, Inoue T. Abnormal Calcium Metabolism in Hemodialyzed Patients with Diabetic Nephropathy. *Nephron* 1984;38: 22-5.
- Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ. Development of Secondary Hyperparathyroidism and Bone Disease in Diabetic Rats with Renal Failure. *Kidney Int* 1995;47: 1746-51.

Geliş Tarihi: 22.12.2001

Yazışma Adresi: Dilek TORUN

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve
Araştırma Hastanesi.
Yüreğir/ ADANA
dtorun@baskent-adn.edu.tr