

## Orta Derecede Böbrek Yetmezlikli Çocuklarda ve Hemodializ Hastalarında Serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamin D Konsantrasyonu

Ruhan DÜŞÜNSEL<sup>x</sup>, Enver HASANOĞLU<sup>xx</sup>, Alev HASANOĞLU<sup>xx</sup>, Hatice PAŞAOĞLU<sup>xxx</sup>

**Özet:** Böbrek hastalıklı 21 hasta ile 20 sağlıklı kontrolde (10 erişkin, 10 çocuk) serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit. D konsantrasyonu ölçüldü. Hastalar kreatinin klirensine göre iki gruba ayrıldı: 14 'ü son dönem böbrek yetmezlikli erişkin hasta (< Ccr:5 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>, düzenli hemodializ tedavisinde), yedi'si orta derecede böbrek yetmezlikli (Ccr: 49.14 ± 10.60ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) çocuklardı. Ortalama serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit. D konsantrasyonu hemodializ hastalarında 15.71 ± 1.06 pg/ml olup, erişkin kontrollerden (52.45 ± 1.87 pg/ml) anlamlı derecede düşüktü (P < 0.001). Orta dereceli böbrek yetmezlikli çocukların serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit. D konsantrasyonu da (27.43 ± 1.71 pg/ml) kontrollerden (49.95 ± 2.48) anlamlı derecede düşük ölçüldü (P < 0.05). Sonuçlar böbrek yetmezlikli hastalarda serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit. D konsantrasyonunun yetmezliğin derecesiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamin D, hemodializ, orta derecede böbrek yetmezliği

**Serum Concentration of 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamin D in Hemodialyzed Patients and in Children with Moderate Renal Insufficiency**

**Summary:** The serum concentration of 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit.D were measured in 21 patients with renal disease and 20 healthy control (10 adult, 10 children) subjects. Two groups were defined in relation to endogenous creatinine clearance values: 14 adult patients with severe renal insufficiency (< Ccr: 5 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>, on chronic hemodialysis), and 7 children with moderate renal insufficiency (Ccr: 49.14 ± 10.60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>). The mean serum concentration of 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit. D in hemodialyzed patients (15.71 ± 1.06 pg/ml) was significantly lower than in adult controls (52.45 ± 1.87 pg/ml, P < 0.001). The serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D concentration in children with moderate renal insufficiency (27.43 ± 1.71 pg/ml)

<sup>x</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Yardımcı Doç.

<sup>xx</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Profesör

<sup>xxx</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Öğretim Görevlisi

was also lower than in theirs controls ( $49.95 \pm 2.48$  pg/ml,  $P < 0.05$ ). The results indicate that the serum concentrations of  $1,25$  (OH) $_2$  Vit D in patients with renal failure related to degree of renal insufficiency.

**Key words:**  $1,25$  (OH) $_2$  Vitamin D, hemodialysis, moderate renal insufficiency

En aktif vitamin D metaboliti olan  $1,25$  (OH) $_2$  Vit.D,  $25$  (OH) Vit.D'nin renal proksimal tübülü hücrelerinde  $1 \alpha$  hidroksilasyonu sonucu oluşur.  $1,25$  (OH) $_2$  Vit.D'nin kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) intestinal absorpsiyonu ve kemik rezorpsiyonundaki rolü iyi bilinir (4-6). Kronik renal yetmezlikte  $1,25$  (OH) $_2$  Vit. D'nin yapımındaki azalma biyokimyasal olarak hipokalsemi, hiperfosfatemi, serum alkalen fosfataz ve paratiroid hormon konsantrasyonunda yükselmeye karakterize renal osteodistrofinin gelişmesine neden olmaktadır (1,2,5,6). Renal osteodistrofi gelişiminin geciktirilmesinde ve tedavisinde  $1,25$  (OH) $_2$  Vit. D veya analoglarının kullanıldığı, ancak bazı çalışmalarda tedaviye rağmen bulguların devam ettiği bildirilmiştir (2-4, 7-9, 12).

Bu çalışma orta derecede böbrek yetmezlikli çocuklarda ve hemodializ hastalarında serum  $1,25$  (OH) $_2$  Vitamin D konsantrasyonunun ölçülerek, böbrek yetmezlikli hastaların serum  $1,25$  (OH) $_2$  Vitamin D konsantrasyonunda, yetmezliğin derecesinin etkisini saptamak amacıyla planlanmıştır.

#### **Materyal ve Metod**

Bu çalışmada son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle düzenli hemodializ tedavisinde olan ( $< Ccr: 5$  ml/dak/ $1.73$  m $^2$ ) 14 erişkin, orta derecede böbrek yetmezlikli (ortalama  $Ccr: 49.14 \pm 10.60$  ml/dak/ $1.73$  m $^2$ ) yedi çocuk hasta ve on sağlıklı erişkin ile on sağlıklı çocuk kontrolde serum  $1,25$  (OH) $_2$  Vit.D düzeyleri ölçüldü. Düzenli hemodializ tedavisindeki hastaların yaş ortalaması  $30.14 \pm 2.82$  yıl (14-52 yıl) olup üçü kadın 11'i erkekti ve haftada iki ya da üç kez hemodialize girmektedir. Üçü kadın, yedisi erkek olan erişkin kontrol grubunun da yaş ortalaması  $32.20 \pm 2.17$  yıl idi. Orta derecede böbrek yetmezliği olan çocukların ikisi kız, beşi erkek olup, yaşları 9-17 yıl (ort.:  $13.71 \pm 1.19$  yıl) arasında değişmekte idi. Bu hastaların dördünün membranoproliferatif glomerulonefriti (MPGN), üçünün de obstrüktif üropatisi vardı. Çocuk kontrollerin de ikisi kız, sekizi erkek olup, yaş ortalaması  $13.10 \pm 0.64$  yıl idi. Hastaların tümü oral kalsiyum laktat, alüminyum hidroksit ve vitamin D $_3$  almaktaydı.

Tüm çalışma gruplarında serum üre nitrojeni (BUN), kreatinin, kalsiyum, fosfor, total protein, albumin düzeyleri ve alkalen fosfataz aktivitesi ölçümleri otoanalizör ile yapıldı. Serum  $1,25$  (OH) $_2$  Vitamin D Amersham firmasından sağlanan

$1,25$  - (OH) $_2$  vitamin D assay system (code TRK. 810) adlı kitle competitive protein binding assay ile ölçüldü. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı (14).

#### Bulgular

Çalışma gruplarına ait klinik ve laboratuvar özellikler Tablo I ve II'de verildi.

Düzenli hemodialize devam eden son ödem böbrek yetmezlikli hastalarda serum  $1,25$  (OH) $_2$  Vitamin D düzeyi ( $15.71 \pm 1.06$  pg/ml) kontrol grubundan ( $52.45 \pm 1.87$  pg/ml) belirgin şekilde düşük ölçüldü (Tablo I) ( $P < 0.001$ ). Bu gruptaki hastaların diğer biyokimyasal değerlerine bakıldığında serum albumin düzeyi dışında tüm diğer bulguların kontrollerden anlamlı derecede farklılık gösterdiği belirlendi (Tablo I). Bu farklılıklar serum BUN, kreatinin, fosfor ve alkalin fosfataz düzeylerinde yükselme, kalsiyum ve protein düzeyinde düşme şeklinde oldu.

Tablo I. Hemodializ Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Hastalar	Kontrol	t	P
Cinsiyet (K/E)	3/11	3/7		
Yaş (yıl)	$30.14 \pm 2.82$	$32.20 \pm 2.17$	0.58	>0.05
BUN (mg/dl)	$86.00 \pm 8.18$	$13.20 \pm 1.04$	8.84	<0.001
Cr (mg/dl)	$15.10 \pm 0.85$	$0.88 \pm 0.07$	16.62	<0.001
Ca (mg/dl)	$8.49 \pm 0.27$	$9.72 \pm 0.11$	4.22	<0.001
P (mg/dl)	$7.06 \pm 0.39$	$3.42 \pm 0.05$	9.33	<0.001
Alk.Fost. (Ü/L)	$105.14 \pm 15.80$	$45.60 \pm 2.35$	3.73	<0.01
T. Protein (gr/dl)	$6.94 \pm 0.14$	$7.42 \pm 0.10$	2.69	<0.05
Alb. (gr/dl)	$3.76 \pm 0.14$	$3.94 \pm 0.10$	1.06	>0.05
$1,25$ (OH) $_2$ Vit.D(pg/ml)	$15.71 \pm 1.06$	$52.45 \pm 1.87$	17.09	<0.001

Orta derecede böbrek yetmezlikli çocukların serum BUN, kreatinin düzeyleri kontrollerden belirgin şekilde yüksek, kalsiyum düzeyi ise düşüktü (Tablo II). Aynı şekilde serum  $1,25$  (OH) $_2$  Vitamin D düzeyi de hasta çocuklarda ( $27.43 \pm 1.71$  pg/ml) kontrol grubundan ( $49.95 \pm 2.48$  pg/ml) anlamlı derecede düşük ölçüldü (Tablo II) ( $P < 0.05$ ).

Tablo II. Orta Derecede Böbrek Yetmezlikli Çocukların Klinik ve Biyokimyasal Bulguları

	Hastalar	Kontrol	U	P
Cinsiyet (K/E)	2/5	2/8		
Yaş (yıl)	13.71 ± 1.19	13.10 ± 0.64	43	>0.05
BUN (mg/dl)	29.14 ± 8.85	11.40 ± 0.76	53	<0.05
Cr (mg/dl)	2.00 ± 0.75	0.75 ± 0.04	59	<0.05
Ca (mg/dl)	8.50 ± 0.52	10.26 ± 0.23	62.5	<0.05
P (mg/dl)	5.04 ± 0.59	4.72 ± 0.14	36.5	>0.05
Alk. Fosfataz (Ü/L)	136.14 ± 27.42	62.60 ± 4.47	41.5	>0.05
T.Protein (gr/dl)	6.50 ± 0.62	7.32 ± 0.19	40.5	>0.05
Alb. (gr/dl)	3.19 ± 0.34	3.52 ± 0.05	40.5	>0.05
Ccr (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> )	49.14 ± 10.60	107.48 ± 5.02	68	<0.05
1,25(OH) <sub>2</sub> Vit.D (pg/ml)	27.43 ± 1.71	49.95 ± 2.48	70	<0.05

### Tartışma

Vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit.D'nin böbrekte proksimal tübül hücrelerinde mikrozomal bir enzim (1- $\alpha$ -hidroksilaz) aracılığıyla endojen prekürsörü 25 (OH) Vit.D'nin hidroksilasyonu sonucu oluştuğu uzun süredir bilinmektedir (1). Vitamin D'nin vücuttaki metabolizmasının aydınlatılmasından sonra birçok çalışmada böbrek yetmezlikli erişkin ve çocuklarda vitamin D'nin çeşitli metabolitlerinin serum düzeyleri saptanarak hastalardaki etkileri araştırılmıştır. Kronik böbrek yetmezliğinde serum 25 (OH) Vit. D, 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D ve 24,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D düzeylerinin

düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (1,4,11,13). Böbrek yetmezliğinde kısıtlı diyetten dolayı kalsiyum ve fosforun yetersiz alınımının yanısıra kalsiyumun intestinal absorpsiyonunda yetersizdir. 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D'nin, Ca'un intestinal absorpsiyonunu arttırdığı bilinir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum Ca konsantrasyonunun supresyonunda serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D düzeyindeki düşüklüğün yanısıra hiperfosfateminin de rolünün olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tedaviye bağlayıcıların ilavesiyle P'un intestinal absorpsiyonu azaltılarak renal osteodistrofi gelişimi geciktirilmeye çalışılmaktadır (3,5,6).

Çalışmada son dönem böbrek yetmezlikli (hemodialize devam eden) hastalarda serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D düzeyi kontrollerde belirgin şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca, bu hastaların serum Ca düzeylerinin düşük, serum P ve alkalin fosfataz düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu gruptaki hastalarda P bağlayıcı, Ca ve D vit. tedavisi almasına karşın saptanan bu metabolik düzensizlikler daha önce bildirilen sonuçlarla uygunluk göstermektedir. Bir çalışmada küçük doz 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vit D veya analogu 1

$1,25(OH)_2$  Vit D'nin etkisi araştırıldığında hastaların çoğunluğunda serum Ca düzeyinde yükselme olduğu gösterilmiştir (1). Bir başka çalışmada da küçük doz  $1,25(OH)_2$  Vit D'nin uzun süreli (1-2 yıl) kullanımının bulguları düzelttiği, ancak hiperkalsemi ve rölaps yönünden hastaların dikkatli izlenmesinin gerektiği vurgulanmıştır (7). Hemodialize devam eden kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda tedavinin 6. ayında normal serum Ca konsantrasyonuna karşın sekonder hiperparatiroidizm gelişme eğilimi olduğu, serum alkalin fosfataz aktivitesinde yükselme ve hiperfosfateminin saptanmasından sonra renal osteodistrofinin klinik ve biyokimyasal bulguları görülmeden ilk 6 ay içinde  $1,25(OH)_2$  Vit D'nin kullanılması önerilmektedir (2). Ancak bir çalışmada da kronik hastalarında  $1,25(OH)_2$  Vit D veya  $1,25(OH)_2$  Vit D tedavisine cevapsızlık olduğu, tedaviye rağmen renal osteodistrofi gelişebileceği bildirilmektedir (12).

Glomerüler filtrasyon hızı  $45-50$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> veya altında olan çocukların asemptomatik olduğu, buna karşın bunlarda  $1,25(OH)_2$  Vit D ve  $25(OH)$  Vit D düşüklüğünün yanı sıra erken renal osteodistrofi geliştiği bildirilmiştir (10). Bir başka çalışmada da orta derecede böbrek yetmezlikli hastalarda  $1,25(OH)_2$  Vit D'nin azaldığı, bunun hiperparatiroidizm ve azalmış Ca ve P konsantrasyonu ile birlikte olduğu belirtilmiştir (13). Çalışmamızda da orta derecede böbrek yetmezlikli çocuklarda serum  $1,25(OH)_2$  Vit D ve Ca düzeyinde düşüklük saptanmış, ancak serum P konsantrasyonunda belirgin bir farklılık görülmemiştir.

Kronik böbrek yetmezliğinde sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesinde P retansiyonun önemli rol oynadığı bilinir. Orta derecede böbrek yetmezlikli normofosfatemik hastalarda fonksiyon gören nefronların proksimal tübüllerinde intrasellüler P konsantrasyonundaki yükselmenin  $1,25(OH)_2$  Vit D sentezini azalttığı düşünülmektedir (13). Nitelik çalışmamızdaki orta derecede böbrek yetmezlikli hastalarda saptanan normal P düzeyleri de bu şekilde açıklanabilir. Ancak neden ne olursa olsun orta derece böbrek yetmezlikli çocuklarda  $1,25(OH)_2$  Vit. D konsantrasyonundaki azalma klinik olarak önemli vitamin D metabolizma hastalıklarının habercisi olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak böbrek yetmezlikli hastalarda serum  $1,25(OH)_2$  Vit.D düzeyinin azaldığı ve bu azalmanın böbrek yetmezliğinin şiddeti arttıkça daha fazla olduğu görülmüştür.

### Kaynaklar

1. Balsan S, Garabedian M, Sorgniard R, et al: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in Children: Biologic and Therapeutic Effects in Nutritional Rickets and Different Types of Vitamin D Resistance. *Pediatr Res* 9: 586-593, 1975.
2. Chan JC, DeLuca HF: Calcium and Parathyroid Disorders in Children (Chronic Renal failure and Treatment with calcitriol). *JAMA* 241: 1242-1244, 1979.
3. Chan JC, Kodroff MB, Landwehr DM: Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> on renal function, mineral balance, and Growth in children with severe chronic Renal Failure. *Pediatrics* 68: 559-571, 1981.
4. Chesney RW, Hamstra AJ, Mazess RB, et al: Circulating vitamin D metabolite concentrations in childhood renal diseases. *Kidney Int* 21: 65-69, 1982.
5. Fournier A, Moriniere P, Boudaille B, et al: 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> Deficiency and Renal Osteodystrophy: Should Its Well-Accepted Pathogenetic Role in Secondary Hyperparathyroidism Lead to its Systematic Preventive Therapeutic use? *Nephrol Dial Transplant* 2: 498-503, 1987.
6. Holick MF: Vitamin D and the kidney (nephrology forum). *Kidney Int* 32: 912-929, 1987.
7. Kanis JA, Henderson RG, Heynen G, et al: Renal Osteodystrophy in nondialysed adolescents (long-term treatment with 1 $\alpha$  hydroxycholecalciferol). *Arch Dis Child* 52: 473-481, 1977.
8. Langman CB, Mazur AT, Baron R and Norman ME: 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (Calcifediol) therapy of juvenile renal osteodystrophy: Beneficial effect on linear growth velocity. *J Pediatr* 100: 815-820, 1982.
9. Lund B, Clausen E, Friedberg M, et al: Serum 1,25-Dihydroxycholecalciferol in Anephric, Haemodialyzed and Kidney-transplanted Patients (Effect of vitamin D<sub>3</sub> supplement). *Nephron* 25: 30-33, 1980.
10. Norman ME, Mazur AT, Borden IV S, et al: Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr* 97: 226-232, 1980.
11. Offermann G, Von Herrath D, Schaefer K: Serum 25-Hydroxycholecalciferol in Uremia. *Nephron* 13: 269-277, 1974.
12. Phelps KR, Einhorn TA, Vigorita VJ, et al: Persistence of Dialysis Osteomalacia Despite Treatment with 24R, 25-Dihydroxycholecalciferol. *Nephron* 51: 197-206, 1989.

Böbrek Yetmezliğinde Vitamin D: DÜŞÜNSEL, Ruhan ve ark.

13. Portale AA, Booth BE, Tsai HC, and Morris C: Reduced plasma concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in children with moderate renal insufficiency. *Kidney Int* 21: 627-632, 1982.
14. Sumbuloğlu K: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Ankara: Çağ Matb., 1978 , s s 121-124, 146-150.