

Kronik Böbrek hastalığı minerel- kemik bozukluğunda yeni bir oyuncu ;Tenascin-c

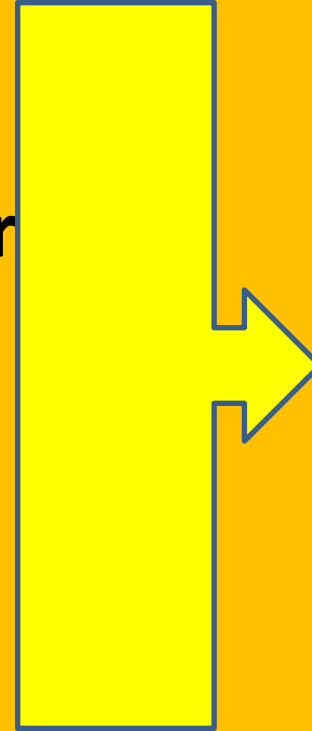
Dr Gülsüm Özkan

Hatay Antakya Devlet Hastanesi

Sukru Ulusoy ², Beyhan Guvercin³, Ahmet Menteşe⁴, S.Caner Karahan⁴, Adnan Yavuz ⁵

Giriş

- **Biyokimyasal anormallikler**
- **Kemikte yapısal bozulmalar**
- **Yumuşak doku ve**
- **Vasküler kalsifikasyon**



CKD-MBD

Giriş

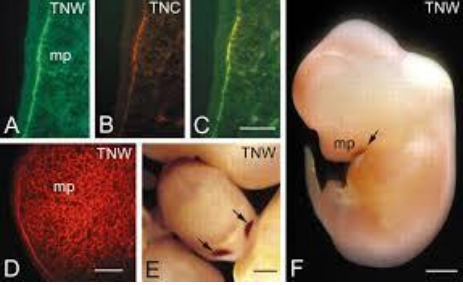
- **CKD-MBD & renal osteodistrofi**
- **Sık gözlenmekte**
- **Önemli morbidite ve mortalite nedeni**
- **Tanısal altın standart kemik biyopsisi ??**

Giriş



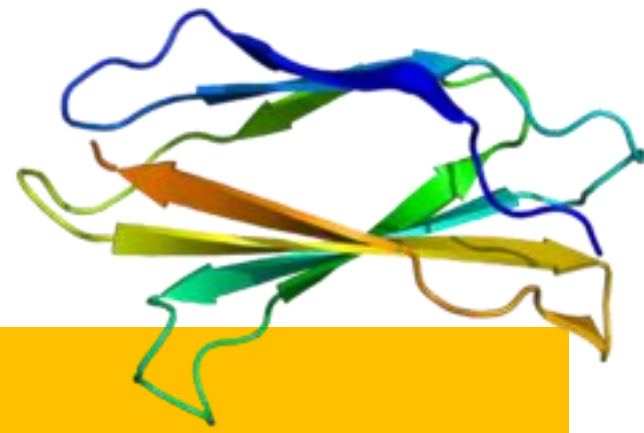
- **CKD-MBD tanısını koymada**
- **Kolay ölçülebilir, güvenilir ve tekrarlanılabilir marker arayışı devam etmektedir.**





Tenascin-C (TN-C)

- **Embriyogenez sırasında exprese edilen ECM proteini**
- **Adult dokuda**
 - İnflamasyon, yara iyileşmesi, ateroskleroz ve kanser gibi patolojik durumlarda exprese edilmektedir
- **Matür kemikte**
 - Bazı osteosit ve artiküler kartilajı çevreleyen periselüler aralıkta eksprese edilmektedir



- **TN-C yetişkinlerde**
- **Romatoit artrit**
- **Osteoartrit de yükselir**

- **HD hastalarında inflamasyon**
 - **Primer böbrek hastalığı**
 - **HD işleminin kendisi**
 - **Başka birçok faktör**

- **MBD olan ve kronik inflamatuvar bir sürece sahip HD hastalarında**
- **TN-C ile CKD-MBD arasındaki ilişkiyi değerlendirir bir çalışma bulunmamaktadır.**

Materyal-Method

- **Kesitsel gözlemsel çalışmamıza**
 - KTU Tıp Fakültesi HD ünitesi
 - Hatay Antakya Devlet hastanesi HD ünitesi
 - Trabzon RNS Hemodialysis merkezi
- **136 HD hastası ve 22 sağlıklı birey dahil edildi**

Amaç

HD'de inflamasyon, MBD ile TN-C arasındaki ilişkiyi değerlendirmek

Dahil etme

- **18 yaş üstü**
- **≥ 3 ay haftada 3 HD programında olma**
- **Dışlama kriteri bulunmayan**

Dışlama kriterleri

- **Konjestif kalp yetmezliği**
- **Koroner arter hastalığı**
- **Kronik karaciğer hastalığı**
- **Malignite**
- **Aktif inflamasyon**
- **Serebrovasküler olay öyküsü**
- **Paratiroid yada tiroid cerrahisi geçirme**

Materyal-Method

- **Hafta ortası HD seansı öncesi Tenascin-C ve diğer biyokimyasal parametreler için kan örneği alındı**
- **Tenascin-C için alınan örnek santrifruj edildi**
- **Hastaların demografik parametreleri kaydedildi.**

İstatistik

- **Kolmogorov-Smirnov**
- **The two-sample test ve Mann-Whitney U**
- **Chi-square test ve Fisher's exact test**
- **Pearson / Spearman korelasyon analizi**

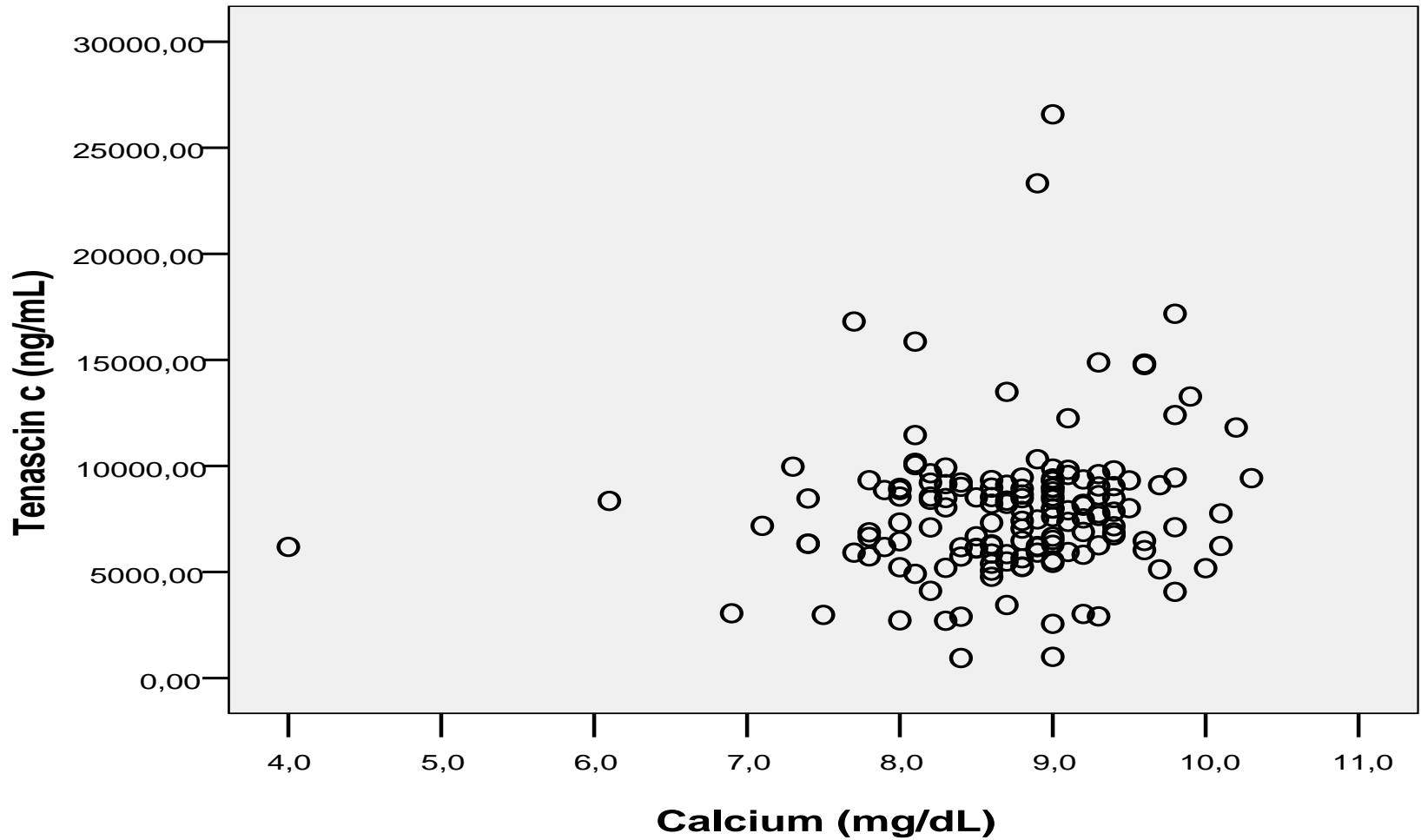
	Kontrol	Hasta	P değeri
Yaş	57.50±10.08	61.96±14.04	Anlamsız
Cinsiyet (F %)	65	37.5	<0.05
Kilo	65.83±10.39	73.16±14.74	<0.05
SKB	110.67±8.84	128.68±20.89	<0.001
DKB	74.50±4.58	78.15±9.86	<0.001
Glukoz	86.21±13.99	120.13±63.89	<0.05
BUN	11.86±3.45	81.18±40.01	<0.001
Kreatinin	0.64±0.13	8.87±2.63	<0.001
Na	138.59±2.59	136.59±13.57	Anlamsız
K	4.46±0.68	5.77±3.75	<0.001
Ca	8.99±0.53	8.69±0.80	Anlamsız
P	3.64±0.70	5.10±1.30	<0.001
Albumin	4.42±0.38	3.85±0.65	<0.001

	Kontrol	Hasta	P değeri
Ürik asit	4.71±1.14	6.85±1.31	<0.001
Total kol	182.50±37.76	159.25±40.00	<0.05
Trig	138.42±90.57	172.93±106.25	Anlamsız
HDL	48.87±14.22	35.04±15.29	<0.001
LDL	116.42±32.38	93.92±31.12	<0.05
Hemoglobin	13.29±1.29	10.77±1.42	<0.001
Platelet	236.21±47.46	229.56±77.67	Anlamsız
Tenascin C	5353±2909	8283 ±3279	<0.001

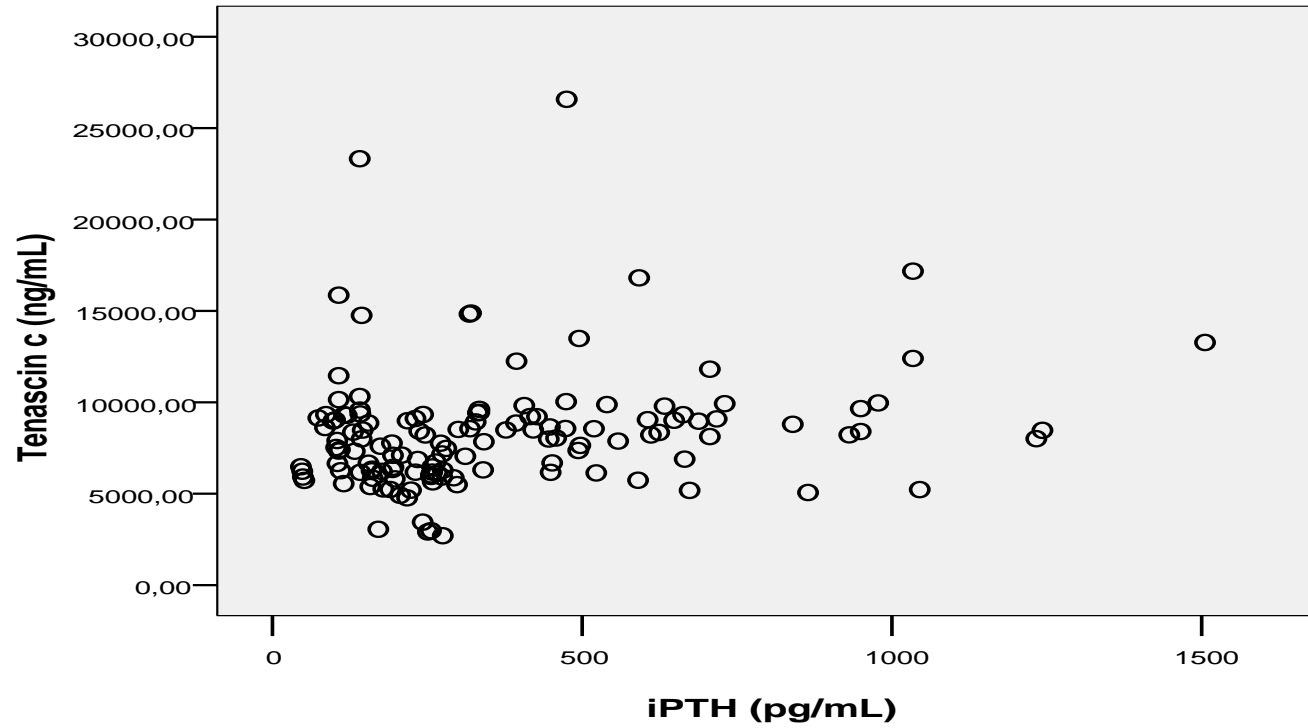
	TN-C	
	Univariate R	Multivariate correlation
Yaş	+0.088	+0.054
Kilo	-0.167	-0.140
HD süresi	+0.182*	+0.106
Diyaliz arası kilo alımı	-0.116	-0.064
Kan akım hızı	-0.190	-0.096
Membran metrekare	-0.038	-0.127
SKB	+0.084	+0.105
DKB	+0.104	+0.074
Glukoz	+0.036	+0.076
BUN	-0.089	-0.005
Kreatinin	-0.054	-0.016
Ürik asit	-0.071	+0.026

	TN-C	
	Univariate R	Multivariate correlation
Kalsiyum	+0.187**	+0.199*
Fosfor	-0.099	-0.150
ALP	+0.008	+0.005
Albumin	-0.047	-0.053
iPTH	+0.216***	+0.307*
T. kolesterol	-0.066	-0.123
Trigliserid	-0.020	-0.144
HDL	+0.121	-0.038
LDL	-0.072	-0.080
HsCRP	+0.106	+0.173
Hemoglobin	-0.063	-0.106
Kt/V	+0.082	+0.020

Correlation of TN-C and Calcium



Correlation of TN-C and iPTH



	iPTH<150	iPTH 150-300	iPTH>300
Yaş	65.70±13.08	60.82±12.34	60.95±15.50
Cinsiyet (F) %	30	40	39.3
Kilo	69.34±13.92	76.67±16.99	72.51±12.95
DM %	31	44.4	37.7
HT %	33.3	31.1	42.6
Sigara %	9.5	11.7	10.6
SKB	131.33±20.80	123.33±13.48	131.37±24.70
DKB	79.67±11.29	76.00±7.19	79.00±10.68
HD yılı	64.80±33.27	66.71±51.85	69.82±35.54
ID Kilo	2.22±0.72	2.25±0.76	2.26±0.78
Membran yüzeyi	1.72±0.15	1.79±0.18	1.79±0.17
Kan akım hızı	320.00±44.72	322.44±41.84	321.80±38.62

	PTH<150	iPTH 150-300	iPTH>300
EPO %	80	80	77
Sevalemer %	33.3	35.6	60.7
Ca bazlı P bağı	60	62.2	37.7
Vit D %	0	24.4	32.8
Parikalsitol %	3.3	11.1	32.8
Sinekalset %	0	2.2	4.9
Demir %	83.5	82	85

	PTH<150	iPTH 150-300	iPTH>300
Glukoz	122.73±50.05	113.91±54.75	123.43±67.61
BUN	83.73±41.58	75.98±35.24	83.77±42.71
Kreatinin	8.82±2.39	8.93±2.84	8.86±2.63
Na	138.77±2.54	136.46±13.87	135.62±16.33
K	5.38±0.83	5.52±1.08	6.15±2.08
Ca	8.80±0.54	8.51±0.98	8.76±0.75
P	4.43±1.31	4.96±1.13	5.04±1.19
Albumin	3.71±0.48	3.81±0.49	3.96±0.79
Ürik asit	6.40±1.25	6.86±1.125	7.08±1.35
Total kol	153.55±28.90	156.49±43.48	164.30±42.50
Trig	137.07±56.77	169.23±112.29	194.85±117.60
HDL	33.07±8.55	32.44±9.96	37.99±20.20
LDL	90.86±21.05	94.39±36.76	95.23±31.75

	PTH<150	iPTH 150-300	iPTH>300
Hemoglobin	10.55±1.89	10.81±1.07	10.84±1.39
Kt/V	1.49±0.36	1.45±0.22	1.42±0.28
HsCRP	13.77 (0-305.2)	8.25 (0-101.7)	8.16 (0-135.6)
iPTH	107.5±30.07	224.12±43.69	595.90±270.80
ALP	125 (68-327)	121 (29-350)	126 (29-1672)
HCO ₃	19.00(12-27)	17.00(10-19)	18(11-25)
Tenascin-C	9014.87±3599.52	6301.01±1675.68	9385.64±3379.37

Tartışma

- TN-C düzeyini HD grubunda kontrolden anlamlı yüksekti
- Multivariate analizde kalsiyum ve iPTH, TN-C yüksekliği için bağımsız belirleyici
- iPTH 150-300 pg/mL aralığındaki TN-C düzeyi, iPTH<150 pg/mL ve iPTH>300 pg/mL den düşüktü

- **Kemik remodeling'i yaşam boyu süren bir süreçtir.**
- **Rezorpsiyon osteoklastlar, yapım osteoblastlar tarafından kontrol edilmektedir.**
- **Osteoklastik ve osteoblastik aktivasyon kompleks birtakım hormonal ve sinyal süreci aracılığı ile kontrol edilmektedir**

- **KBH'da mineral ve hormonal metabolizma bozuklukları kemik remodelingini önemli ölçüde etkilemektedir.**
- **MBD kemik anormallikleri,**
 - **kardiovasküler kalsifikasyon, LVH ve mortalite'ye neden olur**
- **HD hastaları 80 kat fazla kemik fraktür riski taşır**

- **Kemik biyopsisi tanıda altın standart**
- **Her klinikte yapılamıyor**
- **iPTH, Ca, P ve ALP non invazif biyomarkerlerdir**
- **Klavuzlar**
 - **iPTH>300 tanı, 150-300 hedef**
 - **iPTH 2-9 kat**

- **CKD-BMD patogenezini anlamak ve**
- **Erken diagnostik işlem yapabilmek için**
- **Kolay, ucuz, tekrarlanabilir ve güvenilir biyomarker arayışı devam etmektedir.**

Tenascin-C

- Tenascin-C matriselüler proteindir.
- Embriyogenez kemik ve kalp-damar sistemi
- Kemikte başlangıçta mezengiumda, büyüme remodeling aşamasında **osteoblastlar** tarafından eksprese edilir.
- Yetişkinlerde
 - Kanser, inflamasyon, ateroskleroz, MI, KKY, RA ve Osteoartrit

İnflamasyon

- **Proinflamatuar stokinlerin üretiminde artış, klerensinde azalma**
- **Oksidatif stres**
- **Kronik ve rekürren enfeksiyonlar**
- **Diyalizat saflığı**
- **Vasküler akses tipi**
- **Membran biyouyumluluğu**

- **KBH**
 - İnflamasyon+kemik ve yumuşak dokuda dinamik patolojik değişiklik
- **CKD-MBD ve inflamasyon ile TN-C'nin ilişkisini değerlendirir bir çalışma bulunmamaktadır.**

Çalışmamızda

- TN-C ; iPTH ve Ca ile ilişkili iken
- HsCRP ile ilişkili değil
- TN-C yüksekliği inflamasyondan bağımsız

Çalışmamızda

- Yüksek ve düşük iPTH grubunda TN-C, normal iPTH grubundan yüksek
- TN-C bazı durumlarda osteoblastlar tarafından salgılanır
- Yüksek iPTH grubunda TN-C yüksekliği buna bağlı olabilir

TN-C ve Ca

- İntraselüler serbest kalsiyum birçok hücrede sinyal transdüksiyonunda önemli bir işleve sahiptir
- TN-C'nin çeşitli dokulardan salınımı bazı sinyal yolları aracılığı ile olmaktadır

- **Bu nedenle düşük ve yüksek iPTH grubunda TN-C yüksekliğini, bu gruplardaki Ca'un daha yüksek olması ile ilişkili olabilir**

SONUÇ

- **CKD-MBD hemodiyaliz hastalarında çözümlenmemiş bir bilmece**
- **TN-C'nin CKD-MBD tanısını koymada kullanılacak bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.**