

## KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA PARATİROİD HORMONUN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA ETKİSİ

### THE EFFECT OF PARATHYROID HORMONE ON LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS IN CHRONIC HEAMODIALYSIS PATIENTS

M. Deniz Aylı\*, Omaç Tüfekçioğlu\*\*, Candan Özen\*\*,  
Sakine Erbaşı\*\*, Nurcan Arat\*\*, İrfan Sabah\*\*

Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi,  
\*Nefroloji Kliniği, \*\* Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

#### ÖZET

Kronik hemodiyaliz hastalarında, kardiyovasküler komplikasyonlar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Paratiroid hormonun (PTH) kardiyak komplikasyonların ortaya çıkmasında rolü olduğu ve paratiroidektomi veya aktif D<sub>3</sub> vitaminin kullanılmasıyla komplikasyonların önlenebileceği düşünülmektedir. Bazı kronik hemodiyaliz hastalarında ise PTH seviyesi normal sınırlardadır ve bu hastalarda da benzer kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda, PTH seviyesi yüksek ve normal sınırlarda olan iki grup kronik hemodiyaliz hastasının ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonlarını karşılaştırıp, PTH'nun sol ventrikül fonksiyonlarına etkisini araştırdık. Daha önce paratiroidektomi yapılmamış ve aktif D<sub>3</sub> vitamini kullanmayan paratiroid, hormon seviyesi yüksek 13 (5 kadın, 8 erkek) ve normal olan 12 (6 kadın, 6 erkek) kronik hemodiyaliz hastası çalışmaya alındı. Paratiroid hormonu yüksek olan hasta grubunda kardiyak output (CO) 4.8±1.5L/dk, maksimum E velositesi 80±14cm/sn, maksimum A velositesi 89±16cm/sn, E/A 0.94±0.38, mitral E deselerasyon zamanı (DT) 110±15.8msn, izovolemik relaksasyon zamanı (İVRT) 84.4±13.3msn, sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) 118±19gr/m<sup>2</sup>, re latif duvar kalınlığı (RDK) 0.510.11 olarak bulundu. Paratiroid hormonu normal olan hasta grubunda CO 4.4±1.4L/dk, maksimum E velositesi 78±18cm/sn, maksimum A velositesi 84.2±21cm/sn, E/A 1.1±0.21, DT 120±24.6msn, İVRT 89.5±17msn, SVKİ 123±27gr/m<sup>2</sup>, RDK 0.61±0.14 olarak bulundu. İki grup arasında sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında, SVKİ ve RDK'da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Çalışmamızın sonucunda, kronik hemodiyaliz hastalarında paratiroid hormonun sol ventrikül fonksiyonlarına ve geometrisine etkisi olmadığı anlaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Paratiroid hormon, sol ventrikül fonksiyonları, kronik hemodiyaliz hastası.

#### SUMMARY

Cardiovascular complications are important mortality and morbidity reasons in chronic haemodialysis patients. It is thought that parathyroid hormone (PTH) leads to cardiac complications and parathyroidectomy or active D<sub>3</sub> vitamin can reduce these complications. However, in some haemodialysis patients, PTH is within normal ranges but similar complications can be seen in these patients. In this study, we aimed to compare the effect of PTH on left ventricular functions in patients with normal and high levels of PTH. Thirteen patients (5 female, 8 male) with high levels of PTH and 12 patients (6 male, 6 female) with normal levels of PTH, all non-parathyroidectomised and not taken active D<sub>3</sub> vitamin. In group with high PTH levels, mean PTH was 491.7i.124.4pg/mL, cardiac output (CO) 4.8±1.5L/min, peak E velocity 8014cm/sec, peak A velocity 8916cm/sec, E/A 0.94±0.38, mitral E deceleration time (DT) 110±15.8msec, isovolemic relaxation time (IVRT) 84.4±13.3msec, left ventricle mass index (LVMI) 118±19gr/m<sup>2</sup>, relative wall thickness (RWT) 0.51±0.11. In group with normal levels of PTH, mean PTH was 54.3±14.8pg/mL, CO 4.4±1.4L/min, peak E velocity 78±18cm/sec, peak A velocity 84.2±21 cm/sec, E/A 1.1±0.21, DT 120±24.6msec, IVRT 89.5±17msec, LVMI 123±27gr/m<sup>2</sup>, RWT 0.61±0.14. Left ventricular systolic and diastolic functions, LVMI and RWT were statistically indifferent in both groups. In conclusion, parathyroid hormone does not have any effect on left ventricular functions and geometry of chronic haemodialysis patients.

**Key Words;** Parathyroid hormone, Left ventricular functions, Chronic haemodialysis patient.

## GİRİŞ

Kronik hemodiyaliz hastalarında, kardiyovasküler komplikasyonlar önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Son dönem renal yetmezliklerde yaklaşık %45 ölüm nedeni kardiyovasküler kökenlidir(1). Hipertansiyon, yüksek debili kalp yetmezliği, prematür arteroskleroz, perikardial effüzyon, kardiyak amiloid ve distrofik kalsifikasyonlar sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlardır.

Deneyisel çalışmalarda, üremik toksinler ve paratiroid hormonunun (PTH) myokardial hücre fonksiyonlarını ve metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir (2-5). Kronik renal yetmezliğe bağlı ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizmde, PTH myositleri hedef olarak görmekte ve hücre içi kalsiyum ve serbest yağ asidi metabolizmasını bozmaktadır. Aktif D<sup>α</sup> vitamini kullanımı veya paratiroidektomi ile bu komplikasyonların azalabileceği yönünde yayınlar mevcuttur (6,7). Ancak bazı hastalarda PTH'nun yükselmediği bilinmektedir ve bu hastalarda da kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda, daha önce aktif D<sup>α</sup> vitamini kullanmamış ve paratiroidektomi olmamış kronik hemodiyaliz hastalarında, paratiroid hormonu yüksekliğinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisinin araştırılması amaçlandı.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, 1997 yılında Ankara Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi, Nefroloji ve Kardiyoloji polikliniklerine kronik hemodiyaliz programında olan hastalarda yapıldı. Anemnez, fizik inceleme, rutin kan tetkikleri, 12 derivasyon istirahat elektrokardiyografi ve telekardiyografilerinde; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, perikardial effüzyon, ağır anemi (<7.5gr/dl), diyabet veya başka sistemik hastalığı düşündürcek bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya, 25 (11 kadın, 14 erkek, yaş ortalaması 39.48.4 yıl, en az 8 en uzun 34, ortalama 21.2 aydır kronik hemodiyaliz programında olan) hasta dahil edildi. Hastalar haftada 3 gün, 4 saat süre ile hemofanlm2 yüzey alanlı hemodiyalizör standart heparenizasyon ile Braun-Diolac marka hemodiyaliz cihazları ile hemodiyalize alınıyorlardı. Tümü lgr/kg proteinli ve fosfordan fakir diyet ve klinik tablosuna göre esansiyel aminoasit, oral kalsiyum, polivitamin ve alüminyum hidroksit alıyorlardı.

Hemodiyaliz öncesi hastalardan venöz (arterovenöz şantın olmadığı koldan) kan örnekleri alındı. Üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total kalsiyum, inorganik fosfor, hemoglobin ve intakt

paratiroid hormon bakıldı.

İntakt paratiroid hormon Coat-A-Count kiti ile immunoradiometrik assey (IRMA) yöntemi ile ve pg/mL olarak ölçüldü. Normal PTH değerleri 12-72pg/mL dir. Hastalar, PTH değerlerinin normal ve normalden yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldılar. İki grubun sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve relatif duvar kalınlığı (RDK) 2 boyutlu, M mod, Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi.

Ekokardiyografik ölçümler ATL UM9 cihazında 2.25 MHz phase array prob kullanılarak yapıldı. Hastalar sol lateral dekübitus pozisyonunda, yerle yaklaşık 300 açı ile yatırılarak görüntüler elde edildi. Kardiyak output (CO) için apikal 5 boşluk görüntülerden, pulsed wave Doppler ile sol ventrikül çıkış yolundan akım örneği ve 2 boyutlu ile çıkış yolu çapı alınarak hesaplandı. Sol ventrikül çıkış yolu alanı r<sup>2</sup> formülünden hesaplandı. Sol ventrikül çıkış yolu alanı x sol ventrikül çıkış yolu akımı time velocity integral formülünden atım hacmi bulundu ve bunun kalp hızı ile çarpımından CO hesaplandı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları pulsed wave Doppler ile mitral kapak leafletlerinin ucundan ve sol ventrikül kavitesinin ortasından alınan akım örneklerinden değerlendirildi. Maksimum E velositesi, maksimum A velositesi ve mitral A dalgası deselerasyon zamanı (DT) mitral akım örneklerinden, sol ventrikül kavitesinden alınan akım örneklerinden aortik akımın bitişinden mitral akımın başladığı ana kadar olan süreden izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) hesaplandı. İki boyutlu ve M mod ekokardiyografi ile parasternal uzun aks görüntülerden diyastolde intraventriküler septum kalınlığı (İVSd), diyastolde arka duvar kalınlığı (PWd) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi  $1.04 \times \{(SVDSÇ + İVSd + PWd)^3 - SVDSÇ\} - 14$ gr formülünden hesaplandı, kitlenin vücut yüzeyel alanına bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplandı. Relatif duvar kalınlığı (RDK),  $\{2 \times PWd / SVDSÇ\} \times \%$  formülünden hesaplandı.

İstatistiksel olarak iki grubun değerleri Student's /testi kullanılarak karşılaştırıldı, p<0.05 olması anlamlı fark olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların on üçünde (5 kadın, 8 erkek) PTH yüksek (**491.7±124.2pg/mL**), on ikisinde (6 kadın, 6 erkek) PTH normal (54.3±14.8pg/mL) olarak bulundu. Her iki grup arasında PTH seviyesinde anlamlı fark vardı (p=0.003). Her iki grubun hemodiyaliz öncesi hemoglobin, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, inorganik fosfor, kalsiyum değerleri birbirlerinden

farksızdı (**Tablo1**). Her iki grubun sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları,SVKİ, RDK değerleri birbirinden farksızdır (**Tablo2**). Paratiroid hormon yüksek olan grupta 2 hastada EKG'de spesifik olmayan ST değişikliği, 1 hastada sol ventrikül hipertrofisi bulguları, ve PTH normal olan grupta 1 hastada I°AV blok, 1 hastada sol ventrikül hipertrofisi bulgusu vardı. Renkli Doppler ekokardiyografide PTH yüksek olan grupta 1 hastada 1 pulmoner yetmezlik, ikisinde hafif triküspit yetmezliği ve 1 hastada 1 mitral yetmezlik, PTH normal olan hastalarda birinde 1 "mitral yetmezlik ve üçünde hafif triküspit yetmezliği vardı.

Tablo 1: Grupların biyokimyasal parametreleri

	PTH Yüksek	PTH Normal	P
<b>Hasta Sayısı</b>	<b>13(8E, 5K)</b>	12(6E, 6K)	
<b>Yaş(yıl)</b>	38.2±8.4	40.1±7.8	0.1
<b>PTH(pg/mL)</b>	491.7±124.4	74.3±14.8	0.003
<b>Hemoglobin(gr/dL)</b>	8.9±1.2	9.1±1.4	0.24
<b>Kalsiyum(mg/dL)</b>	7.4±1.2	<b>7.8±1.4</b>	0.08
<b>İ-Fosfor(mg/dL)</b>	4.6±0.3	4.7±0.4	0.1
<b>Üre(mg/dL)</b>	128±34	136.4±45	0.07
<b>Kreatinin(mg/dL)</b>	<b>9.4±1.4</b>	8.7±2.2	0.24
<b>Na(mEq/L)</b>	132.1±4.2	136.5±5.8	0.06
<b>K(mEq/L)</b>	4.9±0.68	4.7±0.84	0.19

Tablo 2:Grupların ekokardiyografik bulguları

	PTH Yüksek	PTH Normal	P
<b>Kalp Hızı</b>	88.6±8	91.2±7	0.1
<b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	<b>126±12</b>	122±17	0.1
<b>Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	78±11	74±8	0.12
<b>CO(L/dk)</b>	4.8±1.5	4.4±1.4	0.18
<b>Maksimum E Velositesi (cm/sn)</b>	80±14	78±18	0.16
<b>Maksimum A Velositesi (cm/dk)</b>	89±16	84.2±21	0.09
<b>E/A</b>	0.94±0.38	1.1±0.21	0.06
<b>DT(msn)</b>	110±5.8	120±24.6	0.4
<b>İVRT(msn)</b>	84.4±13.3	89.5±17	0.24
<b>SVKİ(gr/m2)</b>	118±19	123±27	0.08
<b>RDK</b>	0.56±0.11	0.61±0.14	0.63

## TARTIŞMA

Fosfat, renal yolla ekskrete edilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) sürecinde fosfatın hemostazının bozulması nedeniyle, fosfat iyonize kalsiyumla birleşir ve özellikle kemiklerde birikir. Kan iyonize kalsiyum değerinin düşmesiyle paratiroid glandlarındaki hücreler uyarılır ve paratiroid hormonu salgınır. Paratiroid hormonu normal fizyolojik koşullarda böbreklerde, proksimal tübüllerden fosfat rezorpsiyonunu azaltmaktadır. Paratiroid hormonunun bu şekilde kontrolsüz yüksek olmasına sekonder hiperparatiroidizm denir.

Kronik hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar hastalığın prognozunu önemli derecede etkilemektedir. Üremik toksinlerin retansiyonu ve yüksek PTH, kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Massry hipotezine (8) göre istenmeyen etkilere neden olacak seviyelerdeki PTH üremik toksin olarak kabul edilir. Paratiroid hormonun nöropati, miyopati, hematolojik bozukluklar, karbonhidrat intoleransı, hiperlipidemi ve kardiyomyopati yapıcı etkilerinin olduğu kabul edilir(8).

Smogorzewski M. ve arkadaşlarının (2,4) yaptıkları çalışmalarda paratiroid hormonun, reseptör aracılığı ile myokart hücrelerinde kalsiyum L-kanalları etkileyerek hücre içi kalsiyum miktarını artırdığını gösterdiler. Schulte KD. Ve Piper HM. (9) paratiroid hormonunun rat ventrikül hücrelerinde trofik değişikliklere neden olduğunu gösterdiler. Yine, Smogorzewski M. ve arkadaşları (5) paratiroid hormonun kalp kasının uzun zincir yağ asidi metabolizmasını bozduğunu gösterdiler. Bu bulgular paratiroid hormonun KBY hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmasının fizyopatolojik mekanizmalarını açıklamaktadır.

Druke T. ve arkadaşları (6) paratiroidektomi sonrası kronik hemodiyaliz hastalarında kardiyak fonksiyonların 1-2 haftada PTH'nın düşmesi ile düzeldiğini gösterdiler. Beşbaş N. ve arkadaşları (7) pediatri yaş grubu hemodiyaliz hastalarında uzun süreli aktif D<sup>α</sup> vitamini kullanımının PTH'nuna bağlı olumsuz kardiyak yan etkileri azalttığını bildirdiler. Gafer U. ve arkadaşları (10) ise kardiyak fonksiyonları normal olan kronik hemodiyaliz hastalarında, paratiroidektominin kardiyak fonksiyonlara etkisi kısa süreli olduğu, ameliyattan sonra kalp hızının ve kardiyak outputun az ama istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını ancak 3 ay sonra operasyon öncesi duruma geri döndüğünü göstermişlerdi.

Kronik hemodiyaliz hastalarının bazılarında PTH seviyesi paratiroidektomi yapılmadan da normal sınırlarda seyretmektedir. Ancak bu hastalarda da kardiyovasküler komplikasyonlar görülmektedir. Çalışmamız, daha önce aktif  $D_3$  vitamini kullanmamış ve paratiroidektomi ameliyatı olmamış hastalar üzerinde yapıldı. Paratiroid hormonu dışında sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilecek hipertansiyon, koroner arter hastalığı, perikardial effüzyon, anemi ve diabet gibi patolojik durumların kronik böbrek yetmezliğine eşlik etmemiş olmasına dikkat edildi. Bu şekilde PTH'nın yüksek ve normal olduğu iki grup hastanın sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılıp, aşikar kardiyak patolojisi olmayan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarına olan etkilerini inceledik.

Bulgularımız her iki hasta grubunda kardiyak outputun normalin alt sınırında olmasına rağmen, iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Diyastolik fonksiyonları gösteren; maksimum E velositesi, maksimum A velositesi, E/A oranı, IVRT ve DT değerleri her iki grupta da istatistiksel olarak farksızdı (**Tablo2**). Yine her iki grubun sol ventriküllerinde konsantrik remodelling'e benzer değişiklikler olmasına rağmen gruplar arasında SVKİ ve RDK fark göstermiyordu. Bizim bulgularımız Gafter U. ve arkadaşlarının(10) bulgularını desteklemektedir. Sonuç olarak, aşikar kardiyak patolojisi olmayan kronik hemodiyaliz hastalarında PTH'nın tek başına sol ventrikül fonksiyonlarına ve geometrisine fazla etkisi olmadığı anlaşılmaktadır. Ancak paratiroidektominin ve aktif  $D_3$  vitamininin kullanılmasının uzun süreli kardiyak etkilerinin daha detaylı incelenmesinde fayda olacağı düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Paston SO, Mitch WE. The heart and kidney disease. In; R. Wayner Alexander, Robert C. Shlant, Valentin Fuster. Eds. Hurst's The Heart. New York: Me Graw Hill 1998;2413-23.
2. Smogorzewski M. Parathyroid hormone chronic renal failure and myocardium. Mineral and Electrolyte Metabolism 1995;21:55-62.
3. Zhang YB, Smogorzewski M, Ni Z, Massry SG. Altered cytosolic calcium homeostasis in rat myocytes in chronic renal failure. Kidney International 1994;45:1113-9.
4. Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, Roe J, Massry SG. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. Am J of Physiology 1993; 264:H1998-2006.
5. Smogorzewski M, Perna AF, Borum PR, Massry SG. Fatty acid oxidation in the myocardium: effects of parathyroid hormone and chronic renal failure. Kidney International 1988; 34:797-803.
6. Druke T, Fauchet M, Fleury J, Lesourd P, Toure Y, Le Pailleur C, De Vermejo P, Crosnier J. Effect of parathyroidectomy on left ventricular function in the haemodialysis patients. Lancet 1980; 1:112-4.
7. Beşbaş N, Saatçi Ü, Özkutlu S, Bakkaloğlu A, Söylemezoğlu O, Özen S. Effects of secondary hyperparathyroidism on cardiac function in pediatric patients on haemodialysis. Turk J Pediatr 1995;37:299-304.
8. Massry SG. Parathyroid hormone as a uremic toxin In; Massry SG, Glassock RI. Eds. Text book of nephrology. Baltimore. Williams & Wilkins 1989:1126-44.
9. Schuller KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. Am J Physiology 1992;263:H 1739-46.
10. Gafter U, Battler A, Eldar M, Zevin D, Neufeld HN, Levi J. Effect of Hyperparathyroidism on cardiac function in patients with end stage renal disease. Nephron 1985;41:30-3.