

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA PARATHORMONUN SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF PARATHORMONE ON LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENT

İhsan Ergün *, M. Deniz Aylı **, K. Gökhan Atılğan *, Cüneyt Yüksel *, Ekrem Abaylı *, Mansur Kayataş •*, Başol Canbakan *

**Ankara Numune Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ** İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı

ÖZET

Sekonder hiperparatiroidizm, yüksek fosfat (PO4) ve kalsiyum ile fosfat çarpımı (CaxPO4) son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olanlar arasında büyük ölçüde yaygın olup, hemodiyaliz (HD) hastalarında kardiyak komplikasyonlara bağlı artan ölüm oranı riskini de beraberinde getirir. İntakt parathormonun (iPTH) sekonder hiperparatiroidizmi olan HD hastalarında sol ventrikül hipertrofisi üzerine etkisini ekokardiyografi ile değerlendirmek üzere İPTH seviyesi yüksek 20 ve normal olan 20 kronik HD hastasını çalışmaya aldık. Sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) ve relatif duvar kalınlığı (RDK) sol ventrikül hipertrofisini (SVH) gösteren indikatörlerdir. Bu değerler her iki grupta da sol ventrikül hipertrofisini göstermekle birlikte, karşılaştırıldığında İPTH düzeyi yüksek grupta İPTH düzeyi normal olan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Bu çalışma yüksek İPTH düzeyinin sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Yüksek İPTH düzeyinin HD hastalarında kontrol altına alınmasının SVH' de kilit rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

Secondary hyperparathyroidism, high phosphate (PO4) and calcium phosphate product (CaxPO4) is highly prevalent among patients with end stage renal disease (ESRD) and is associated with increased cardiac mortality risk in hemodialysis (HD) patients. To evaluate the response of intact parathyroid hormone (iPTH) on left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism we perform echocardiography assessments of iPTH level high 20 and normal 20 chronic HD patient. Left ventricular mass index (SVKI) and relative wall thickness (RDK) values are indicators of left ventricular hypertrophy (SVH). These values also indicated left ventricular hypertrophy in both of the two groups, however they were more significant in the group with high iPTH levels compared to the group with normal iPTH levels ($p<0,001$). This study has shown that high iPTH levels contribute to left ventricular hypertrophy. Consequently, we think that in HD patients keeping high iPTH levels in control have a key importance regarding SVH.

Anahtar Sözcükler : son dönem böbrek yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, sekonder hiperparatiroidizm, parathormon

Key Words : end stage renal disease, left ventricular hypertrophy, secondary hyperparathyroidism, parathormone

GİRİŞ

Kronik HD hastalarındaki ölümlerin yaklaşık yarısı kardiyovasküler sistem komplikasyonlarına bağlıdır. Kalp damar hastalığının kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalardaki spektrumu sol ventriküler hipertrofi ve dilatasyon, iskemik kalp hastalığı ve periferik damar hastalığını içermektedir.(1)

Potansiyel üremiye bağlı kardiyak risk faktörleri arasında; KBY' ne bağlı gelişen hiperfosfatemi, yüksek $\text{Ca} \times \text{PCr} > 4$ ürünü ve sekonder hiperparatiroidizm önde gelen sebepler olmakla birlikte İPTH' un kalp damar hastalığının ilerlemesine yönelik etkisiyle ilgili soru henüz tam anlamıyla cevapsız olup daha çok araştırmaya gereksinim duyulmaktadır.

Biz de buradan yola çıkarak İPTH' un iki grup kronik HD hasta grubunda ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi üzerine etkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 2002 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve Kardiyoloji polikliniklerinde kronik HD programında olan hastalarda yapıldı. Anamnez, fizik muayene, rutin kan tetkikleri, 12 derivasyon istirahat elektrokardiyografi ve telekardiyografilerinde; kontrolsüz hipertansiyon (İPTH düzeyi yüksek gruptan altı, normal gruptan yedi hasta kan basıncı regülasyonu amacıyla kalsiyum kanal blokleri kullanıyordu), koroner arter hastalığı, perikardiyal efüzyon, anemi ($\text{Hb} < 10$ gr/dl), hipertiroidizm, diyabetes mellitus veya başka sistemik hastalığı düşündürecek bulguları olan hastalar; antikonvülzan, kortikosteroid, isoniazid, lityum, rifampin, simetidin, pindolol ve propranolol kullanımı olanlar ve paratiroidektomi operasyonu geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu kriterlere uyan, 20 (10 erkek, 10 kadın) İPTH düzeyi yüksek ve 20 (10 erkek, 10 kadın) İPTH düzeyi normal olan 40 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması İPTH normal grupta $49,65 \pm 13,8$ ve İPTH yüksek grupta $51,2 \pm 15$ idi. Hastalar haftada üç gün, dört saat süre ile polisulfon en az 1m^2 yüzey alanlı hemodiyalizör, standart heparinizasyon ile Fresenius 4008-B marka hemodiyaliz cihazları ile hemodiyalize alınıyorlardı. Diyaliz süreleri İPTH normal grupta $49,5 \pm 30,23$ ay ve PTH yüksek grupta $69,85 \pm 37,72$ ay idi.

Hastaların tümü $1,2$ gr/kg proteinli, fosfordan fakir diyet, 50 ile 150 İU/kg dozunda haftada üç gün eritropoetin ve klinik tablosuna göre esansiyel aminoasit, oral kalsiyum veya alüminyum hidroksit alıyorlardı. Kan basıncı civa sfigmomanometre yardımıyla 5 dakikalık aralıklar içerisinde iki kez ölçüldü.

Beden kitle indeksleri (BMI) vücut ağırlığı (kg) / boy' un karesi (m^2) formülünden hesaplandı. İntakt PTH düzeyi normal grupta BMI $24,36 \pm 4,95$ ve İPTH

düzeyi yüksek grupta $25,24 \pm 5,90$ olarak bulundu.

Hemodiyaliz öncesi hastalardan arteriyovenöz şantın olmadığı koldan kan örnekleri alındı. Üre, kreatinin, sodyum, potasyum, total kalsiyum (Ca), inorganik fosfor (İn. P) , magnezyum, tiroid stimüle edici hormon, serbest T3, serbest T4 , hemoglobin, hematokrit ve İPTH bakıldı.

İntakt PTH Coat-A-Count kiti ve immünradiometrik assey (IRMA) yöntemi ile pmol/L olarak ölçüldü. Normal İPTH değerleri $0,8-5,2$ pmol/L dir. Hastalar İPTH düzeyleri normal ve normalden yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kemik yenilenme hızının normal sınırlarda devam edebilmesi için İPTH düzeylerinin normalin $1,5-3$ katı daha yüksek olması gerekir.(2) Bunun için İPTH düzeyi normalin 4 katı ve daha yüksek (İPTH $> 20,8$ pmol/L) olanlar yüksek grubu oluşturdu.

İki grubun sol ventrikül hipertrofisini gösteren, SVKİ ve RDK iki boyutlu, M mod ve Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ekokardiyografi hastalar kuru ağırlıklarında iken diyalizin sonrasındaki günde yapıldı.

Ekokardiyografik ölçümler Vingmed System Five cihazında $2,5$ mHertz transducer prob kullanılarak yapıldı. Ekokardiyogramlar sol göğüs kemiği köşesinde üçüncü veya dördüncü kaburgalar arası boşlukta yerleşik bulunan ekokardiyografik pencere üzerinden yan uzanmış ve sol lateral konumdaki hastalardan elde edilmiştir. İki boyutlu ve M mod ekokardiyografi ile parasternal uzun aks görüntülerden diyastolde interventriküler septum kalınlığı (İVSd), diyastolde arka duvar kalınlığı (PWd) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC) hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi $1,04 \times \{(\text{SVDSC} + \text{İVSd} + \text{PWd})^3 - \text{SVDSC}^3\} - 14$ gr formülünden hesaplandı, kitlenin vücut yüzeyel alanına bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı. Relatif duvar kalınlığı, $(2 \times \text{PWd} / \text{SVDSC}) \times \%$ formülünden hesaplandı.

İstatistikler; Tüm parametrelere ilişkin normal dağılım testi, "One Sample Kolmogrov Smirlov Testi" ile yapıldı ve hepsi normal dağılıma uygun çıktı. O nedenle bağımsız iki grup ortalamasının farkı için "Student t testi" uygulandı. İstatistiksel veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Tüm verilere ait istatistiki bilgiler **tablo V** de gösterilmiştir.

40 hastanın $20'$ sinde (10 erkek, 10 kadın) İPTH düzeyi yüksek ($35,97 \pm 16,41$), $20'$ sinde (10 erkek, 10 kadın) normal ($4,75 \pm 3,06$) idi. Her iki grubun İPTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p < 0,05$)

Çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde kontrolsüz hipertansiyon mevcut değildi. Tüm hastalarda civa

Tablo 1: Tüm parametrelere ait istatistiki veriler.

	PTH Normal	PTH Yüksek	
PTH	4,75 ± 3,06	35,97 ± 16,41	0,001*
Üre	158.3+ 17,03	166 ± 31,97	0,35
Kreatinin	9,46 ± 1,94	9,25+2,4	0,761
Kalsiyum	8,49 ± 0,73	8,81 ± 1,06	0,276
İn. Fosfor	5,88 ± 1,77	6,37 ± 2,11	0,43
CaxPO4	50,2 ± 17,31	55.6± 18,19	0,343
Na	135,55±4,53	136,4 ± 4,61	0,56
K	5,07 ± 0,46	5,15 ± 0,68	0,647
Hb	11,58 ± 1,21	11,36 ± 1,17	0,564
Htc %	34,98 ± 3,26	34,3 ± 3,4	0,52
Yaş	49,65 ± 13,8	51,2+15	0,736
BMI	24,36 ± 4,95	25,24 + 5,9	0,611
Diyaliz Süresi (ay)	49,5 ± 30,23	69,85 ± 37,72	0,067
SVKİ	179,15 ± 104,19	294,4 ± 103,02	0,001*
RDK	41,8 ± 8,95	53,5 ± 11,68	0,001*

• İstatistiksel olarak fark anlamlıdır, p<0.05

sfigmomanometre ile 5 dakikalık aralarla yapılan ölçümlerde kan basınçları normal (sistolik 140 mmHg, diyastolik 90 mmHg' nin altında) sınırlarda idi.

Elektrokardiyogramda iPTH düzeyi yüksek olan 4, İPTH düzeyi normal olan 5 hastada spesifik olmayan ST, T dalgası değişiklikleri mevcut idi. Tüm hastaların telekardiyogramları normaldi ve renkli doppler ekokardiyografilerinde anlamlı kapak patolojisine rastlanmadı.

Her iki gruptaki hastaların tiroid fonksiyon testleri normaldi ve hiçbir hastanın serum magnezyum düzeyi düşük değildi.

Her iki grubun yaş ortalamaları, beden kitle indeksleri ve diyaliz süreleri arasında önemli fark yoktu. (p=0,736, p=0.611, p=0,067)

İntakt PTH düzeyi yüksek olan grupta, inorganik PO₄ ve CaxPO₄ ürünü yüksek olmakla birlikte her iki grubun hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, kalsiyum, inorganik PO₄, CaxPO₄ ürünü, sodyum ve potasyum değerleri farksızdı, (p değerleri > 0,05)

Sol ventrikül kitle indeksleri İPTH normal grupta 179,15+104,19 ve yüksek grupta 294,40+103,02 ; relatif duvar kalınlıkları İPTH normal grupta 41,80±8,95 ve İPTH yüksek grupta 53,50+11,68 idi ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu, (p <0,001)

TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında kalp damar hastalıklarına ait yıllık ölüm oranı genel popülasyona kıyasla büyük ölçüde daha yüksektir (3). Hem "geleneksel" hem de "üremiye özgü" etkenler böbrek hastalarındaki kalp hastalığı oluşumuna ve gelişimine katkı sağlamaktadır. Geleneksel risk etkenleri ; sigara kullanma, dislipidemi, hipertansiyon, şeker hastalığı ve pozitif aile öyküsü iken, üremi ile karakterize olan risk faktörleri arasında anemi, hiperparatiroidizm ve böbrek fonksiyonunda gerileme ile düzeyleri artan üremik toksinler sayılabilir.

Kalp damar komplikasyonları sürekli HD tedavisi gören ve sol ventriküler hipertrofiye kaynaklanarak iskemik kalp hastalığı olan hastalardaki ölüm oranlarının önde gelen sebeplerindedir. Sol ventrikül hipertrofisi koroner rezervi azaltarak iskemik semptomlara daha çok zemin hazırlar (4,5).

Kronik olarak parathormon düzeylerinin yüksek seyretmesi, sitozolik kalsiyumun bazal düzeylerindeki yükselmenin güçlenmesiyle sonuçlanır ve bu anormal hücrel kalsiyum homeostazisinin bu düzensizlikte organ disfonksiyonunun temeli olduğuna inanılır (6).

Smogorzewski ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda paratiroid hormonu reseptör aracılığı ile myokard hücrelerinde kalsiyum L- kanallarını etkileyerek hücre içi kalsiyum miktarını arttırdığını

göstermişlerdir (7,8).

Parathormon bağımlı kalsiyumun hücre içine sürekli girişi, mitokondrial oksidasyon ve ATP üretiminde azalmaya yol açar. Bu yüksek kalsiyum ve düşük ATP sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürür (9). Baczynski ve Bogin bunu izole myokardial mitokondride doğrulamıştır (10,11).

Günümüze kadar, pek çok nörohormonal etkenin SVH patogeneze dahil edilemediği ve İPTH serum düzeylerindeki değişikliklerin vazoaktif hormon düzenlemesinde büyük rol oynadığı bilinmektedir (12).

Cheol ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada plazma İPTH yoğunluklarındaki yüzde değişiklikleri ile plazma renin, anjiyotensin II, epinefrin ve norepinefrin yoğunluk yüzdeleri arasında büyük ölçüde paralellik saptamışlardır (13).

Biz çalışmamızda paratiroid hormon dışında sol ventrikül hipertrofisine neden olabilecek hipertansiyon, koroner arter hastalığı, perikardial efüzyon, anemi ve diyabet gibi patolojik durumların SDBY' ne eşlik etmemesine dikkat ettik. Bu şekilde intakt parathormonun yüksek ve normal olduğu iki grup düzenli hemodiyaliz hastasında sol ventrikül kitle indeksi ve relatif duvar kalınlığını hesaplayıp, parathormonun sol ventrikül hipertrofisi üzerine olan etkisini inceledik.

İntakt PTH düzeyi yüksek grubun; inorganik fosfat düzeyi ve CaxPÜ4 ürünü yüksekti, ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Her iki grubun sol ventrikül kitle indeksleri normal sınırların üzerinde olmakla birlikte; sol ventrikül hipertrofisini gösteren SVKI ve RDK parathormon düzeyi yüksek grupta parathormon düzeyi normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular KBY sonucu meydana gelen sekonder hiperparatiroidizmin; hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi geleneksel ve üremiye özgü etkenler dışında yukarıda belirtilen hormonal ve metabolik etkilere bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişimine katkıda bulunduğunu desteklemektedir.

Bu durum ise tedavinin erken müdahale odaklarından birinin kardiak hipertrofiyi önleyecek önlemler olması gerektiğidir. Bu önlemlerden birinin de yüksek parathormon düzeyinin kontrol altına alınması gerekliliği olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonucu teyid etmek için çok merkezli daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Robert NF, Adeera L, Cardiovascular Disease in Chronic Renal Insufficiency. American Journal of Kidney Diseases; 2000; 36(6):sup3:24-30
2. Brenner Rectors. Chronic renal failure; The Kidney, (6th ed) W.B. Saunders Company, 2121-2152, 2000
3. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998;32:853-906
4. Linder A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290:697-701
5. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2043-2048
6. Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997;30:606-620
7. Smogorzewski M. Parathyroid hormone chronic renal failure and myocardium. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 1995;21:55-62
8. 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: HI 998-2006
9. Rostand SG, Druke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-392
10. Baczynski R, Massry SG, Kohan R, Magott M, Saglikes Y, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 1985;27:718-725
11. Bogin E, Levi J, Harary I, Massry SG. Effects of parathyroid hormone on oxidative phosphorylation of heart mitochondria. *Miner Electrolyte Metab* 1982;7:151-156