

Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Hedef Hemoglobin Değerinin Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Effect of Target Hemoglobin Levels on Left Ventricle Functions in Chronic Hemodialysis Patients

Mustafa Topal¹, Fatih Dede², Deniz Aylı², Ekrem Abaylı¹, Ulaş Özgür Özdoğan³, Tayfun Akalın¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara

³Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastalarda sıkça gelişen aneminin, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve konjestif kalp yetmezliğine yol açtığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, hedef hemoglobin (Hb) değerinin kardiyak etkilerini değerlendirmek üzere, Hb değeri normal ve düşük olan iki grup kronik hemodiyaliz hastasının SV fonksiyonlarını, ekokardiyografi ile değerlendirdik. Mortalite için bağımsız risk faktörü olan SVH'yi gösteren SV kitle indeksi (SVKI) ve rölatif duvar kalınlığı değerleri (RDK); Hb değeri düşük olan grupta, Hb değeri normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (SVKI için $p < 0.05$, RDK için $p < 0.05$). Ayrıca ejeksiyon fraksiyonu (EF), Hb değeri düşük olan grupta normal sınırlarda olmasına rağmen, Hb değeri normal olan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0.05$). Çalışmamızda aneminin hemodiyaliz hastalarında SVH ve EF üzerinde olumsuz etkileri olduğunu gözlemledik ve kardiyovasküler hastalık gelişmeden anemi önlenbilirse bunun mortalitede azalma ile sonuçlanacağını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: anemi, kardiyovasküler hastalık, hemodiyaliz, kronik böbrek yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi

ABSTRACT

In patients with end stage renal disease (ESRD) the most important reason of increased mortality is cardiovascular disease. In these patients anemia is frequent and is shown to lead to left ventricle hypertrophy (LVH) and congestive heart failure. In this study, in order to evaluate the cardiac effects of target hemoglobin (Hb) values, we compared left ventricle (LV) functions of two groups of chronic hemodialysis patients, with normal and low Hb levels via echocardiogram. LV mass index (LVMI) and relative wall thickness (RWT) values indicated SVH, which is an independent factor for mortality and in the patient group with low Hb levels, these values were statistically significantly higher when compared with the group with normal Hb levels ($p < 0.05$ for LVMI and $p < 0.05$ for RWT). Furthermore, although the ejection fraction (EF) was within the normal limits in the group with low Hb levels, EF was statistically significantly lower when compared with the group with normal Hb levels ($p < 0.05$). In our study, we observed that anemia plays a negative role on LVH and EF and we believe that if this anemia can be prevented, this will lead to a decrease in mortality.

Keywords: anemia, cardiovascular disease, hemodialysis, chronic renal failure, left ventricle hypertrophy

2005;14 (2) 80-84

Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve SV sistolik disfonksiyonu başta olmak üzere kardiyovaskü-

ler hastalıklar (KVH) artmıştır ve diyaliz hastalarında artmış mortalitenin en önemli nedenini oluştururlar (1).

SDBY olan hastalarda sık karşılaşılan ve öncelikle eritropoetin (EPO) eksikliğine bağlı gelişen anemi; SVH ve konjestif kalp yetmezliğine (KKY) yol açmaktadır (2). 1989 yılından itibaren SDBY hastalarında aneminin tedavisinde kullanılan EPO, SV ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) artma (3) ve SVH sıklığında azalma sağlamıştır (4).

Yazışma adresi: Fatih Dede

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nefroloji Kliniği, Sıhhiye, Ankara

Tel: 0 (312) 310 30 30 / 3029 - 3114 - 3322 (Dahili)

E-posta: fatded@yahoo.com

Çalışmamızda, düzenli hemodiyalize giren SDBY hastalarında, hemoglobin (Hb) değerleri normal ve düşük olan hastaların SV fonksiyonlarını karşılaştırarak hedef Hb değerinin SV fonksiyonları üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya, Hb değeri normal (Hb değeri 11 g/dL veya üzerinde) olan 34 (18 erkek, 16 kadın) ve Hb değeri düşük olan 37 (18 erkek, 19 kadın), toplam 71 hasta alındı. Yaş ortalaması Hb değeri normal olan grupta 52.17±15.52 ve Hb değeri düşük olan grupta 55.86±14.12 idi. Hastalar haftada üç gün, dört saat süre ile polisulfon en az bir m² yüzey alanlı hemodiyalizör, standart heparinizasyon ile Fresenius 4008-B marka hemodiyaliz cihazları ile hemodiyalize alınıyorlardı. Diyaliz süreleri Hb değeri normal olan grupta 18.05±4.11 ve Hb değeri düşük olan grupta 18.02±3.27 ay idi.

Çalışmaya, (a) hipertansiyon (HT), koroner kalp hastalığı (KKH), perikardiyal efüzyon, hipertiroidi, diabetes mellitus (DM) tanısı olmayan, (b) herhangi bir nedenle antihipertansif ilaç kullanmayan, (c) en az bir yıldır, haftada üç kez, dört saat programlı hemodiyaliz tedavisi altında ve Kt/V değeri 1.2'nin üzerinde olan, (d) herhangi bir nedenden dolayı kan transfüzyonu yapılmamış olan hastalar dahil edildi.

Hastaların tümü 1.2 g/kg proteinli, fosfordan fakir diyet ve klinik tablolarına göre esansiyel aminoasit, oral kalsiyum preparatları veya alüminyum hidroksit, Hb değerlerine göre 35-110 IU/kg/hafta dozunda, haftada iki kez subkütan EPO tedavisi alıyorlardı. Kan örnekleri hemodiyaliz öncesi, aç karnına arteriyovenöz fistülün olmadığı koldan alındı. Alınan serum örneklerinde üre, kreatinin, total kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum, tiroid hormonları, Hb, hematokrit ve intakt parathormon (PTH) çalışıldı. Vücut kütle indeksleri (VKİ), vücut ağırlığı (kg)/boyun karesi (m²) formülünden hesaplandı.

İki grubun SV sistolik fonksiyonları, SV kitle indeksi (SVKİ) ve rölatif duvar kalınlığı (RDK) iki boyutlu, M mod ve Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ekokardiyografi, hastalar kuru ağırlığında iken hemodiyalizin sonrasındaki günde yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Vingmed System Five cihazında ve 2.5 mHertz transducer prob kullanılarak yapıldı. SVEF, SV sistol ve diyastol sonu volümleri

modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. İki boyutlu ve M mod ekokardiyografi ile parasternal uzun aks görüntülerden diyastolde interventriküler septum kalınlığı (İVSD), diyastolde arka duvar kalınlığı (PWd) ve SV diyastol sonu çapı (SVDSÇ) hesaplandı. SV kitlesi $1,04x\{(SVDSÇ+İVSD+PWd)^3-SVDSÇ^3\}$ -13.6 g formülünden hesaplandı, kitlenin vücut yüzey alanına bölünmesiyle de SVKİ hesaplandı. RDK, $(2xPWd/SVDSÇ) \times \%$ formülünden hesaplandı. SV kavite volümü (SVKV), $0,001047x (SVDSÇ \text{ mm})^3$ formülünden hesaplandı. Çıkan sonuç da vücut yüzey alanına bölünerek SV volüm indeksi (SVVİ) hesaplandı.

İstatistikler, tüm parametrelere ilişkin normal dağılım testi "One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi" ile yapıldı ve hepsi normal dağılıma uygun çıktı. Bu nedenle, bağımsız iki grup ortalamasının farkı için Student-t testi uygulandı. İstatistiksel veriler, ortalama ± standart sapma olarak verildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 71 hastanın 37'sinde (18 erkek, 19 kadın) Hb değeri düşük (9.78±0.78 g/dL), 34'ünde (18 erkek, 16 kadın) Hb değeri normaldi (12.04±0.96 g/dL). Hb değeri normal olan grubun üre azalma hızı (URR) %69 ve Kt/V değeri 1.26 iken, Hb değeri düşük olan grupta URR %68 ve Kt/V değeri 1.21 idi. Her iki grubun yaş ortalamaları, diyaliz süreleri, VKİ, serum üre ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Her iki grubun serum PTH düzeyleri ve CaxP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). İki grubun tiroid fonksiyon testleri ile serum magnezyum düzeyleri normaldi. Ekokardiyogramlarında Hb değeri düşük olan 4 ve Hb düzeyi normal olan 3 hastada spesifik olmayan ST değişiklikleri mevcuttu. Bütün hastaların telekardiyogramları normaldi ve renkli Doppler ekokardiyografilerinde anlamlı kapak patolojisine rastlanmadı. VKİ, Hb değeri normal olan grupta 23.85±4.79 ve Hb değeri düşük olan grupta 23.95±4.16 olarak saptandı (Tablo I).

SVVİ, Hb değeri düşük olan grupta 66.84±18.20, Hb değeri normal olan gruba 60.22±18.00 göre büyüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). SVEF, Hb değeri düşük grupta 60.51±7.34 ve Hb değeri normal grupta 64.05±3.18 olarak, her iki grupta normal sınırlarda ölçümlenerek beraber, Hb değeri normal grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). SVKİ,

Tablo I. Bütün parametreleri içeren istatistiksel sonuçlar

	Hb Normal	Hb Düşük	P
Yaş	52.17±15.52	55.86	0.298
Üre	152.38±22.65	150.97±28.78	0.820
Kreatinin	5.83±0.79	5.49±1.27	0.189
Kalsiyum	9.56±0.76	9.38±0.53	0.264
Fosfor	5.15±0.88	5.02±0.74	0.490
CaXP	48.77±5.70	46.94±5.83	0.184
PTH	103.65±47.31	94.92±42.66	0.417
VKI	23.85±4.79	23.95±4.16	0.918
Diyaliz Süresi (ay)	18.05±4.11	18.02±3.27	0.971
SVVİ	60.22±18.00	66.84±18.20	0.128
SVEF (%)	64.05±3.18	60.51±7.34	0.011*
RDK	41.77±6.18	45.42±7.90	0.035*
SVKI	108.91±27.41	126.22±33.55	0.021*

*p<0.05 anlamlı

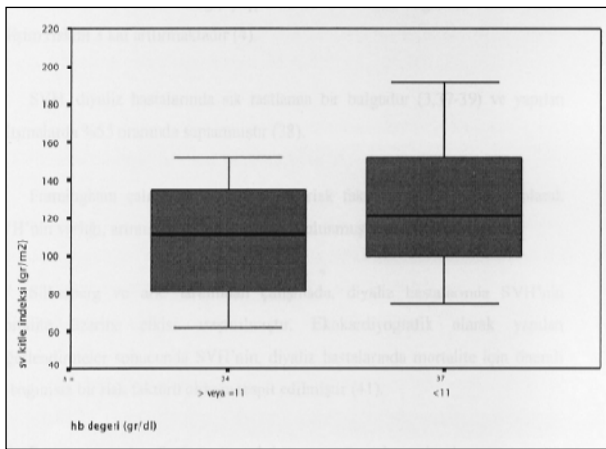
Hb değeri normal olan grupta 107.43±26.12 ve Hb değeri düşük olan grupta 125.64±33.67 ölçüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05, Şekil 1). RDK, Hb değeri normal olan grupta 41.77±6.18 ve Hb değeri düşük grupta 45.42±7.90 olarak saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.05, Şekil 2).

Tartışma

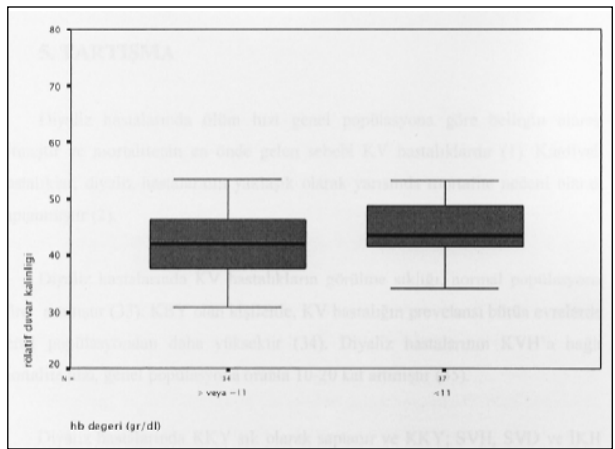
SDBY hastalarında KVH prevalansı, bütün evrelerde genel popülasyona göre daha yüksektir (5). Diyaliz hastalarında sık olarak gelişen KKY; SVH, SV dilatasyonu (SVD) ve KKH ile ilişkilidir (8). Di-

yaliz hastalarının KVH'ye bağlı mortalite hızı, genel popülasyona oranla 10-20 kat artmıştır (7).

Framingham çalışmasında, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak SVH'nin varlığı, artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (6). SVH, diyaliz hastalarında sık rastlanan bir bulgudur (8-10) ve yapılan çalışmalarda %55 oranında saptanmıştır (9). Silberberg ve arkadaşları, diyaliz hastalarında SVH'nin mortalite üzerinde etkisini araştırmışlar ve SVH'nin, diyaliz hastalarında da mortalite için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (11). Parfrey ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, diyaliz hastalarında



Şekil 1. Grupların sol ventrikül kitle indeksine göre dağılımı.



Şekil 2. Grupların rölatif duvar kalınlığına göre dağılımı.

SVH'nin sık görüldüğü, diyaliz tedavisine yeni başlayan hastalarda genellikle SVH'nin SDBY'ye eşlik ettiği ve KKY'ye yol açtığı saptanmıştır (12). Foley ve arkadaşları, SVH'ye ek olarak SVD'nin de diyaliz hastalarında mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır (13). Bizim çalışmamızda da, SVD'yi gösteren SVVİ, Hb düşük olan grupta daha yüksekti; ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Silberberg ve arkadaşları, SDBY olan hastalarda, SVKİ'nin özellikle 125 g/m^2 'nin üzerine çıktığında mortalitenin belirgin olarak arttığını bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda da, SVKİ, Hb değeri düşük olan grupta $126.22 \pm 33.55 \text{ g/m}^2$ olarak, 125 g/m^2 'den yüksek saptandı. SVKİ ve RDK, Hb değeri düşük olan grupta daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$, $p<0.05$).

Değişik çalışmalarda, diyaliz hastalarında KKY ve SVH için risk faktörleri ileri yaş, HT, DM, anemi, (10) ve sekonder hiperparatiroidizm olarak saptanmıştır (9). Foley ve arkadaşları, diyaliz hastalarında aneminin yaş, DM, KKH ve kan basıncından bağımsız olarak KKY ve ölüm için bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (14). Levin ve arkadaşları, Hb'deki her 1 g/dL 'lik azalmanın, SVH riskini %6 oranında artırdığını saptamışlardır (2). Foley ve arkadaşları, Hb'deki her 1 g/dL düşüşe karşılık, SVKİ'de 10 g/m^2 'lik bir artış meydana geldiğini göstermiştir (14). Parfrey ve arkadaşları aneminin sadece SVH ve SVD'ye yol açmadığını, aynı zamanda sistolik disfonksiyona neden olduğunu da ortaya koymuştur (10). Biz de iki grubun SVEF değerlerini normal saptadık, ama Hb değeri düşük olan grupta, Hb değeri normal olan gruba göre daha düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Ateroskleroz SDBY gelişen hastalarda sık gözlenir ve kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. Ateroskleroz gelişen bölgede sıklıkla gözlenen neovaskülarizasyon; ateroskleroz ve anjiyogenez arasında doğru orantılı bir ilişkiyi akla getirmektedir. EPO'nun olumlu etkilerinden biri de anjiyogenez artırmasıdır. Carlini ve arkadaşları, EPO'nun anjiyogenez artırdığını *in vitro* ortamda göstermişlerdir. EPO, bu etkisini dolaylı yoldan endotel hücrelerinden otokrin etki ile endotelin-1 salınımını artırarak ve endotel hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu artırarak yapmaktadır. Bu etkinin anti-endotelin-1 IgG antikoları ile sonlan-

dırılabilirdiğini de göstermişlerdir. Bu sayede EPO, anjiyogenez artırarak aterosklerozun damar endotelindeki etkilerini silebilir (17).

KVH'ler ve aneminin diyaliz hastalarındaki bu olumsuz etkileri saptandıktan sonra, diyaliz hastalarında hedef Hb değerinin ne olması gerektiği konusu gündeme gelmiştir. Foley ve arkadaşları, SVH veya SVD olan hemodiyaliz hastalarını hedef Hb değerleri 10 g/dL ve 13.5 g/dL olacak şekilde iki gruba ayırmışlar ve tedavi sonrası iki grup arasında yerleşmiş SVH üzerine iki hedef değer arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (15). Hayashi ve arkadaşları ise, tamamında SVH olan 9 diyaliz öncesi hastayı incelemiştir (ortalama kreatinin değeri $5.5 \pm 2.1 \text{ mg/dL}$). Hastalar önce Htc değeri %30, daha sonra da %40 hedeflenerek takip edilmiştir. SVKİ'nin, aneminin parsiyel düzeltilmesi ile azaldığı, fakat belirgin azalmanın Htc değerleri normale getirildiğinde sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışma, diyaliz tedavisinden önce SDBY hastalarında Htc değerlerinin normal seviyeye getirilmesi ile SVH'nin regresyonunun mümkün olabileceğini göstermiştir (4). Ma ve arkadaşları, 90 000 hemodiyaliz hastası ile yaptığı retrospektif çalışmada, Htc seviyeleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi takip etmişlerdir. Hastalar Htc değerlerine göre sınıflandırılmış ve en düşük mortalite Htc değeri %33-36 olan grupta gerçekleşmiştir (16).

Günümüzde hedef Hb değerleri için çeşitli kılavuzlarda öneriler geliştirilmiştir. 2004'te yayımlanan European Best Practice Guidelines'ta, hedef Hb değerleri, $11-12 \text{ g/dL}$ olarak kabul edilmiştir. Bununla beraber, hastaların aktivitesi ve eşlik eden hastalık durumlarına göre, Hb hedefinin biraz daha üzerine çıkılabileceği bildirilmiştir. (18).

Sonuç olarak, belirgin kalp hastalığı, HT ve DM gibi geleneksel risk faktörleri olmayan diyaliz hastalarında anemi, tek başına SVH ve sistolik disfonksiyona katkıda bulunmaktadır. Hb düzeylerinin, bugün için hedeflenen düzey olan $11-12 \text{ g/dL}$ aralığına çekilmesinin SVH ve sistolik disfonksiyon görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bu da, diyaliz hastalarında mortalitenin en önemli nedeni olan kardiyovasküler ölüm oranını azaltacaktır. Bugün için, erken müdahale odaklarından birinin, SDBY hastalarında diyaliz tedavisi öncesi EPO tedavisinin başlanması olduğunu ve bu sayede kardiyovasküler hastalık gelişmeden anemi önlenebilirse, bunun mortalitede azalma ile sonuçlanacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD, et al. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease, and ischemic heart disease in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1990;10(3):213-221.
2. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent Left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-354.
3. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-1744.
4. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-256.
5. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002;61(suppl 80):35-38.
6. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.
7. O'Riordan E, Foley RN. Effects of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 3):19-22.
8. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre PE. Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1519-1525.
9. Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, Gault MH, Barre P, Guttmann RD. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 1988;48:107-115.
10. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1277-1285.
11. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36:286-290.
12. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, et al. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990;55:114-120.
13. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47(1):186-192.
14. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
15. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58:1325-1335.
16. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-619.
17. Carlini RG, Reyes AA, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis in vitro. *Kidney Int* 1995 Mar;47(3):740-5.
18. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(2):1-47.