

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
I. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
ŞEF: Dr. CÜNEYT MÜDERRİSOĞLU**

**PREDİYALİZ VE HEMODİYALİZ HASTALARININ
KALP YAPI VE FONKSİYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rabia Bilge Özgül Özdemir

Uzmanlık tezi

İSTANBUL- 2009

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği olan, çalışkanlığına hayranlık duyduğum, saygıdeğer hocam Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU' na sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalıştığım, bana örnek olan çok değerli hocam Dr. Füsün ERDENEN başta olmak üzere değerli hocalarım, Dr. Mecdi ERGÜNEY'e, Dr. Esmâ ALTUNOĞLU'na, Dr. Emin PİŞKİNPASA'ya, Dr. Fettah SAMETOĞLU'na, Hastanemiz fizik koşulları düzeltilebilmesi ve daha kaliteli hizmet verilebilmesi için uğraşan sayın başhekimimiz Dr. Özgür Yiğit'e,

Rotasyonlarım süresince yetişmemde katkıları olan Dr. Muzaffer FİNCANCI, Dr. Güvenç GÜVENEN, Doç. Dr. Güngör ÇAMSARI, Doç. Dr. Cevat KIRMA'ya,

Eğitimime katkıda bulunan ve her konuda destek olan uzmanlarımız sayın Dr. Hayri POLAT başta olmak üzere, Dr. Muharrem Coşkun, Dr. Bülent ÇAĞLAR, Dr. Abdullah YÜKSEL, Dr. Hanife USTA, Dr. Sedat IŞIK, Dr. Gökçen GÖKCAN ve Dr. Ömür TABAK'a

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Dr. Mine BESLER başta olmak üzere, eğitimime katkılarından dolayı Dr. Sinan TRABLUS'a, Dr. Şebnem İZMİR GÜNER ve Dr. Güven ÇETİN'e, Dr. Nurhan CANEROĞLU ve Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM'e, Dr. Alper DÖVENTAŞ'a

TUS'ta İEAH iç hastalıklarını tercih etmeme vesile olan dostum Dr. Özlem ŞAMA KAR başta olmak üzere asistan arkadaşlarım, Dr. Ahmet Uludağ, Dr. Muharrem Doğan, Dr. Yasin KOCAÖZ, Dr. Nurettin TUNÇ, Dr. Zeynep GÜRCAN, Dr. Çiğdem USUL AFŞAR, Dr. Ahmet Ercan TAŞ, Dr. Pınar DEMİR, Dr. Fahri AKGÜL, Dr. Akif ACAY, Dr. Fatih KUZU, Dr. Ahmet Suat DEMİR, Dr. Ceren ÇALTI, Dr. Celal CİVİL, Dr. Feyza ŞEN'e,

1-4 Dâhiliye servisinin çalışkan hemşire ve personellerine...

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili anne, baba ve kardeşlerime... Yardımını, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim eşim Alper Tunga ÖZDEMİR ve bana yaşama sevinci veren biricik oğlum Boğaçhan' a...

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Rabia Bilge ÖZGÜL ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	1
TABLO LİSTESİ	2
ŞEKİL LİSTESİ	2
TÜKÇE ÖZET	3
İNGİLİZCE ÖZET	4
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
I- PARATHORMON	6
II- PARATHORMONUN ETKİLERİ	7
III- PARATİROİD HORMON BOZUKLUKLARI	8
IV- SEKONDER HİPERPARATİROİDİ	9
V- SEKONDER HİPERPARATİROİDİNİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ	16
VI- SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ	20
MATERYAL VE METOD	23
BULGULAR	26
TARTIŞMA	30
SONUÇ	35
KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

AV :	Aort kapağı
Ca :	Kalsiyum
CrCl :	Kreatinin klirensi
EF :	Ejeksiyon fraksiyonu
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
HD :	Hemodiyaliz
KBY :	Kronik böbrek yetmezliği
MA :	Mitral anülüs
Mg :	Magnezyum
MV :	Mitral kapak
P :	Fosfor
PD :	Prediyaliz
PTH :	Parathormon
SDBY :	Son dönem böbrek yetmezliği
SHPT :	Sekonder hiperparatiroidi
SV :	Sol ventrikül
SVH :	Sol ventrikül hipertrofisi
SVK :	Sol ventrikül kitlesi
SVKİ :	Sol ventrikül kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kronik Böbrek Yetmezliğine Bağlı SHPT’de Görülen Semptom ve Bulgular

Tablo 2: KBY hastalarında yüksek PTH düzeyinin kardiyovasküler yapı ve Fonksiyonları üzerine akut ve kronik etkileri

Tablo 3: Prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarının PTH, Ca, P, CaxP değerlerine göre istatistiksel değerlendirilmesi

Tablo 4: PD ve HD hastalarında SVH, Diyastolik disfonksiyon, kalsifikasyonlarına göre değerlendirilmesi

Tablo 5: PD ve HD hastalarının HDL, LDL, ALP değerlerine göre istatistiksel değerlendirilmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: KBY’de SHPT Patogenezi

Şekil 2: Kronik üremide kardiyomiyopati gelişimi

Şekil 3 : Prediyaliz ve Hemodiyaliz hastalarının PTH değerlerinin kıyaslanması

Şekil 4 : Prediyaliz ve Hemodiyaliz hastalarının CaxP değerlerinin kıyaslanması

Şekil 5 : Prediyaliz ve Hemodiyaliz hastalarının SVH ortalaması kıyaslaması

Şekil 6 : Prediyaliz ve Hemodiyaliz hastalarının ALP değerlerinin kıyaslanması

ÖZET

Yapılan çalışmalar kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastaların yarısının kardiyovasküler sebeplerden kaybedildiğini göstermiştir. Kardiyovasküler mortaliteye neden olan geleneksel ve üremiye bağlı birçok sebep mevcuttur ve bu sebeplerden biri de hiperparatiroidi ve artmış CaxP oranıdır.

Bu çalışma, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği Hemodiyaliz Ünitesi'nde sürekli hemodiyalize giren 51 ve Nefroloji polikliniğinde takip edilen diyaliz programında olmayan prediyaliz döneminde 54 olgu üzerinde yapıldı. Çalışmaya diyabeti, anemisi, regüle olmayan hipertansiyonu, malnütrisiyonu, sıvı yüklenmesi, bilinen kalp ve periferik damar hastalığı olan kronik böbrek yetmezlikli hastalar alınmayarak sol ventrikül hipertrofisine sebep olabilecek diğer nedenler dışlanmak istendi. Ekokardiyografik parametreler yardımı ile kalp yapı ve fonksiyonları değerlendirildi.

Beklentilerimizin dışında araştırdığımız değişkenlerin oranı hemodiyaliz ve prediyaliz hasta gruplarında birbirine yakın olarak saptandı. Çalışma sonucunda iki hasta grubu arasında hiperparatiroidi ve artmış CaxP nedeniyle sol ventrikül hipertrofisi, kapak kalsifikasyonu, diyastolik disfonksiyon, ejeksiyon fraksiyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

KBY'de ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturan kardiyak fonksiyon bozuklukları çok faktörlü bir gelişim göstermektedir. Bu faktörlerin her birinin tek tek araştırılması yerine, hastaların tanı konduktan hemen sonra ve periyodik aralıklarla ekokardiyografik incelemeye alınması, kardiyak patolojilerin daha erken tespitine ve önlemlerin daha çabuk alınmasına katkıda bulunacak ve sonuçta hastaların yaşam süreleri ve kaliteleri yükseltilmiş olacaktır.

Anahtar kelimeler: kronik böbrek yetmezliği, parathormon, sol ventrikül hipertrofisi

ABSTRACT

Studies have shown that half of the patients with chronic renal failure die as a result of cardiovascular reasons. There are several reasons that lead to cardiovascular mortality that are traditional and related to azotemia. One of these reasons is hyperparathyroidism and increased CaxP rate.

This study has been done on 51 cases of constant hemodialysis and 54 predialysis cases that are followed in Nephrology Policlinic but not involved in dialysis program. During the study some other reasons which might lead to left ventricle hypertrophy (LVH) have been wanted to be excluded from the study by ignoring the patients with chronic renal failure, common heart and peripheral vascular disease, fluid overload, malnutrition, irregular hypertension, anemia and diabetes. The structure and functions of the heart have been evaluated with the help of echocardiographic parameters.

The rate of variants we have researched besides our expectations has been assigned close to each other in the patient groups of hemodialysis and predialysis. At the end of the study no significant statistical difference has been found among the values of ejection fraction, diastolic dysfunction, valve calcification, hyperparathyroidism and increased CaxP related left ventricle hypertrophy between two patient groups.

Cardiac functional impairment which plays a crucial role for the death of the patients with chronic renal failure reveals a multi-functional development. Instead of researching these factors one by one, with echocardiographic enquiries that are supposed to be done within periodical intervals just after the patients are diagnosed, necessary measures can be taken faster and cardiac pathologies can be defined earlier and more easily. As a result, life expectancy and quality of the patients will have been raised up.

Keywords: chronic renal failure, parathormone, left ventricle hypertrophy

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında metabolik bozukluklar bir süre sonra, klinikte en belirgin olarak, hasta morbititesi ve mortalitesinden sorumlu tutulan kardiyovasküler sorunlara yol açar (1). Son dönem böbrek yetmezliklerinde (SDBY) yaklaşık %45 ölüm nedeni kardiyovasküler kökenlidir (2,3). Aslında, diyalizden kaynaklanan mortalite çok faktörlü bir sorundur. Diyaliz süresi, membran türü, su kalitesi gibi diyaliz faktörleri; hastanın diğer hastalıkları ve aldığı ilaçlar, yaş, cins, etnik köken, sigara gibi hasta faktörleri ile böbrek hastalığının türü, hipertansiyon, anemi, üremik internal ortam, hiperparatiroidizm, anormal kalsiyum(Ca)-fosfor(P) seviyeleri, iki diyaliz arası fazla sıvı alımı, arteriyovenöz fistül veya greft varlığı gibi faktörler kardiyovasküler mortaliteyi etkilemektedir (3,4).

Üremik toksinler ve paratiroid hormon (PTH) miyokardiyal hücre fonksiyonlarını ve metabolizmasını etkilemektedir(5,6). KBY'ne bağlı ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizmde (SHPT), PTH myositleri hedef olarak görmekte ve hücre içi kalsiyum ve serbest yağ asiti metabolizmasını bozmaktadır (7). KBY hastalarında yüksek plazma PTH, P, Ca×P seviyeleri ve uzun süre Ca içeren P bağlayıcılarının kullanımına bağlı aşırı Ca yüklenmesi sonucunda arterlerde, kalp kapaklarında ve miyokartta kalsifikasyon meydana gelmektedir (8). PTH'nun fibroblastları aktive ederek miyokardiyal fibrozis gelişmesine neden olduğu ve kronik üremide buna bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi (SVH) geliştiği gösterilmiştir(9,10).

Diyaliz hastalarında, ekokardiyografik SVH bağımsız risk faktörü olarak yüksek mortaliteyle ilişkilidir (1,3). KBY hastalarında SVH gelişmesi ile kapiller yoğunluk azalması, koroner rezervin ve subendokardiyal perfüzyonun azalması sonucu miyokardiyal fibrozis gelişir(11).

Bu çalışmada prediyaliz dönemdeki ve hemodiyaliz hastalarında bozulan PTH değerleri ve bunun sebep olduğu Ca ve P metabolizması bozukluklarının kardiyak doku ve fonksiyonları üzerine etkisinin transtorasik ekokardiyografi verileri üzerinden kalp yapısı ve fonksiyonlarına olan etkilerinin izlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PARATHORMON (PTH)

Parathormon, genellikle tiroid bezinin arkasındaki paratiroid bezlerden sentezlenen, 84 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı 9500 dalton olan peptid yapıda bir hormondur.

Paratiroid bezlerinin esas hücrelerinde, pre-pro-PTH ve pro-PTH aşamalarından geçerek biyosentezi yapılan PTH, sitoplazmada veya sekretuar granüller içinde depolanır (12,13). İntakt hormon daha sonra amino- (n-), mid- ve karboksil-(c-) terminal parçalarına bölünür; mid ve karboksil-terminal parçaları ile 84 aminoasit içeren PTH dolaşıma geçerken, amino-terminal parçaları hücre içinde daha ileri bölünmelere uğrar (14,15).

Dolaşan kanda intakt PTH yanında, gerek bu hormonun periferik yıkımından oluşan, gerekse paratiroid bezleri tarafından salgılanan PTH parçaları vardır. İntakt hormon ve amino-terminal uçlar biyolojik aktiviteye sahip oldukları halde, mid ve karboksil- terminal uçlar inaktiftirler (14,15). PTH'ın amino-terminal ucundaki 1-34 aminoasit dizisi, hormonun 1-84 arasındaki aminoasit dizisinin tüm fizyolojik etkilerini yapabilmektedir.

PTH'ın yıkımında böbrekler, karaciğer ve kemikler önemli rol alırlar. Karaciğer PTH'ın intakt şeklini ve amino-terminal uçlarını katabolize eder. Hormon, böbreklerden her üç halde filtrasyona uğrayarak, proksimal tübülüste yıkılır (15). Böbrek yetmezliğinde karboksil-terminal parçaların klirensi gecikir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde, PTH'ın amino-terminal parçalarının yada parçalanmamış (intakt) hormonun serum düzeyleri paratiroid fonksiyonlarını daha iyi yansıtır.

PTH salınımını etkileyen en önemli faktör, serum iyonize Ca düzeyidir. Düşük Ca düzeyleri salınımı uyarmakta ve hücre içi yıkımı azaltmakta iken yüksek Ca düzeyleri ise salınımı baskılamakta ve yıkımı arttırmaktadır (12). Vitamin D' nin aktif metaboliti 1,25 (OH)₂ D₃ (dihidroksikolekalsiferol) hem PTH sekresyonunu hem de sentezini baskılar. Böbrek yetmezliğinde 1,25 (OH)₂ D₃ eksikliği PTH sekresyonunun artmasına katkıda bulunan en önemli faktördür. Yüksek serum P düzeyleri PTH salınımı ve sentezini post-transkripsiyonel bir etki ile artırır. Bu etki, serum Ca konsantrasyonu ve D vitamininden bağımsızdır.

(16,17). Ayrıca serum magnezyum (Mg) düzeyleri, kan pH'ı, beta-adrenerjik agonistler, prostaglandinler ve histamin de PTH'n kan düzeylerini etkileyebilir (12).

PARATHORMONUN ETKİLERİ

PTH, kemikler ve böbrekler üzerine direkt, barsaklar üzerine indirekt etki ederek, serum iyonize Ca düzeyini fizyolojik sınırlar içerisinde tutar.

Kemik Etkileri: PTH, kemikte iki ayrı hücre sistemi üzerine etkilidir:

1) Kemik remodeling sistemi: Bu sistem eski kemiği rezorbe eden osteoklastlardan ve yeni kemiği yapan osteoblastlardan oluşmaktadır. PTH hem osteoklast sayısını ve rezorpsiyonunu artırarak hem de osteoblast aktivasyonu yoluyla kemik yapımını uyararak kemik döngüsünü artırır. PTH reseptörleri osteoblast ve pro-osteoblastlarda eksprese edilirken, osteoklastlarda eksprese edilmez. Ancak PTH'n aktive ettiği osteoblastlar osteoklast sayısını ve uyarılmasını artırabilir.

2) Ca mobilizasyon ya da kalsemik homeostatik sistem: Bu sistem kemik ile ekstraselüler sıvı arasında Ca hareketlerini dengeler. PTH kemikten mineral açığa çıkışını, osteositik ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyararak ve kemik ekstraselüler sıvısından sistemik dolaşıma Ca taşınmasını artırarak desteklemektedir. Bu mineral-çıkarma sistemi serum Ca ayarında önemlidir ve PTH'a ek olarak 1,25 (OH)₂ D₃ gerektirir (18).

Böbrek Etkileri: PTH'n böbreklerde, iyon transportu (Ca, P, Mg, Na, K, HCO₃), 1.25 (OH)₂ D₃ sentezi ve metabolizması için 1-alfa-hidroksilaz aktivasyonu, sito-skelatal organizasyon ve membrandaki turn-over ile karbonhidrat metabolizması gibi böbrek epitelyal işlevleri üzerine çok sayıda etkisi vardır.

PTH'nın öncelikli renal etkisi, proksimal tübülüslerden P geri Emilimini baskılayarak fosfatüriye neden olmasıdır. Filtre edilen Ca'un yarıdan fazlası proksimal tübülüsten Emilmesine ve proksimal tübülüs hücrelerinin PTH reseptörü eksprese etmelerine karşın, PTH'nın Ca reabsorbsiyonunu uyarması, distal tübülüslerde olur. PTH'nın net etkisi Ca'un tübüler geri Emilimini arttırarak, Ca atılımını azaltmaktır (19).

Barsak Etkileri: PTH'nın, 25 (OH) D3'ün barsaktan Ca Emilimini doğrudan etkileyen 1.25 (OH) 2 D3'e dönüşümünü arttırması, bu hormonun barsak üzerine etkilerini açıklamaktadır. PTH barsak mukozasından Ca transportunu da aktive eder. D vitamini eksikliğinde PTH'nın barsak ve kemik üzerindeki etkisi kısıtlanır. Buna karşın renal tübüler etki D vitamininden bağımsız görünmektedir (20).

PTH'a maksimal böbrek veya iskelet yanıtında Mg önemli rol üstlenir. Bu nedenle hipokalseminin PTH ile düzeltilebilmesi için Mg serum konsantrasyonunun normal sınırlarda olması gerekmektedir.

PARATİROİD HORMON BOZUKLUKLARI

PTH'nın bir veya birden fazla paratiroid bezinden aşırı salgılanması sonucu ortaya çıkan tabloya hiperparatiroidi denir. Hastalık, paratiroid bezlerinde primer hiperplazi, adenom veya karsinoma bağı olduğu zaman primer hiperparatiroidi adını alır (21). Serum iyonize Ca'unu azaltarak paratiroid bezlerini sürekli uyaran ve böylece serum PTH düzeylerini arttıran hallerde sekonder hiperparatiroidi söz konusudur (22). KBY hastalarında genellikle böbrek transplantasyonlarından sonra ortaya çıkan, hiperkalsemi ile seyreden, otonom karakterli hiperparatiroidi ise tersiyer hiperparatiroidi adını alır (22).

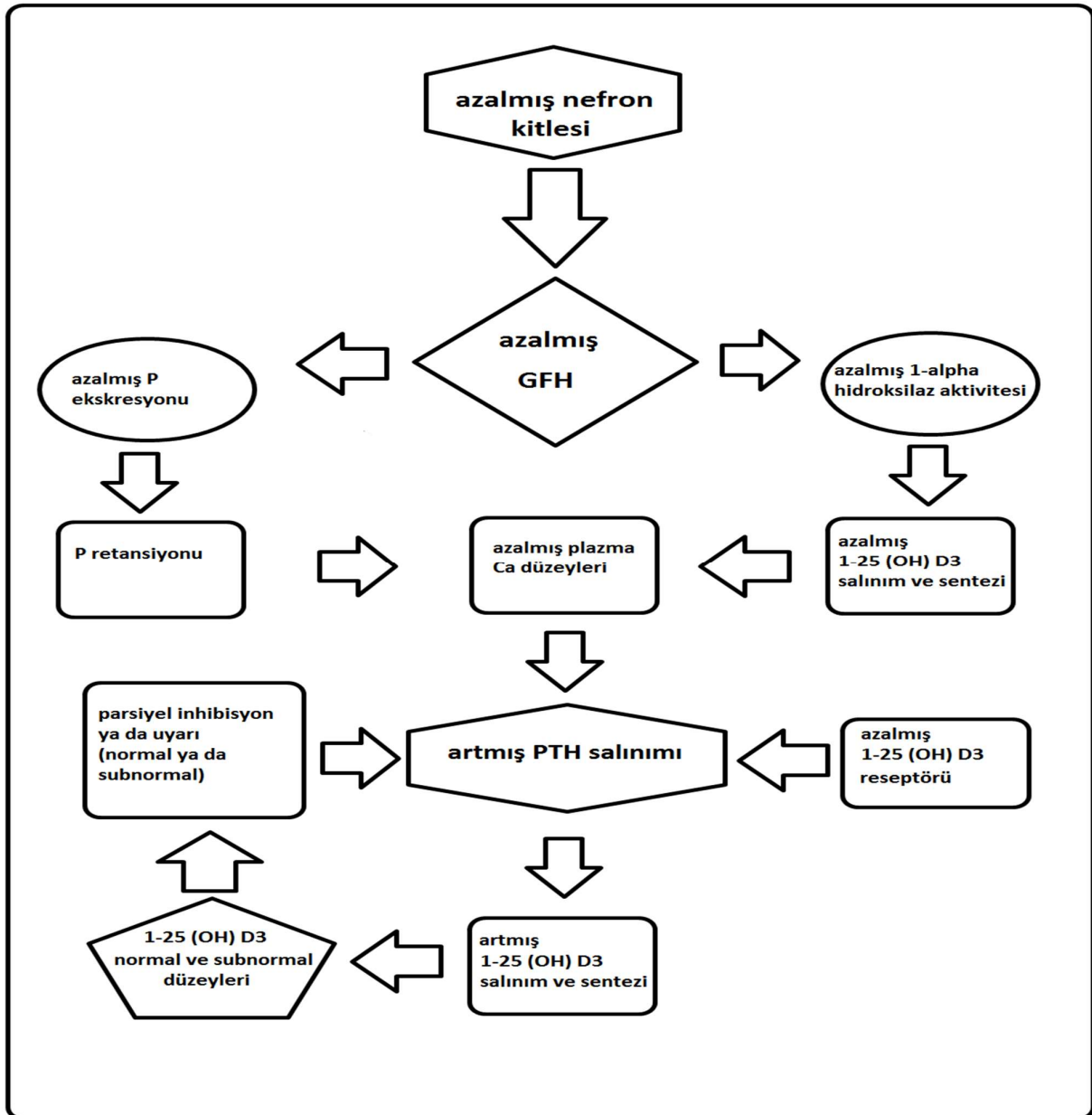
Hipoparatiroidiye bağı olmayan hipokalsemilerin hemen hepsinde serum PTH düzeylerinin arttığı bilinmesine rağmen, pratikte en sık karşılaşılan durum, KBY'de görülen sekonder hiperparatiroididir. Kronik böbrek hastalıklarının seyri sırasında ilk nefronun harabiyeti ile birlikte hiperparatiroidinin başladığı ve her böbrek yetmezliğinde değişik düzeylerde hiperparatiroidinin kaçınılmaz olduğu bildirilmiştir (23).

SEKONDER HİPERPARATİROİDİ (SHPT)

SHPT gelişiminde öne sürülen mekanizmalar:

- 1) P retansiyonu sonucu ortaya çıkan hiperfosfatemi,
- 2) D vitamini bozukluğuna bağlı intestinal Ca'un emilememesi,
- 3) Serum Ca düzeyleri ile PTH arasındaki feed-back mekanizmasının değişmesi,
- 4) PTH'ın kalsemik etkisine iskelet sisteminin direnci,
- 5) PTH'ın renal yıkımının azalması olarak sıralanabilir (Şekil 1).

Şekil 1: KBY'de SHPT Patogenezi (24)



1) Fosfor Retansiyonu: Bricker, ilk olarak 1972 yılında üremik hastalarda “ Trade-off ” hipotezini ortaya koyarak SHPT gelişmesinde hiperfosfateminin önemine dikkatleri çekmiştir (25). KBY’de işlev gören nefronların kaybıyla filtre olan P yükü azalır ve P birikimi olur. Serum P konsantrasyonunda ortaya çıkan artış ve buna eşlik eden serum Ca konsantrasyonunda azalma, PTH salınımını uyarır. Paratiroid aktivitesindeki artış, serum PTH düzeylerini aşırı yükseltmek pahasına, böbrekte fosfatürik etkiyle hiperfosfatemiyi düzeltmeye çalışır (26).

Reiss ve ark. (26) sağlıklı insanlara oral P verildikten sonra serumda P seviyesinin yükseldiğini, iyonize Ca’un azaldığını ve PTH düzeylerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Slatopolsky ve ark. (27) glomerüler filtrasyonu azalmış köpeklerle yüksek P içeren diyetlerin verilmesi ile serum PTH düzeylerinin arttığını, P kısıtlı diyetlerle beslenen köpeklerde ise hormon düzeylerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Ancak böbrek yetersizliğinin çok ilerlediği durumlarda sadece P kısıtlaması ile SHPT önlenememektedir (23). Bu bulgu, SHPT gelişmesinde P retansiyonu dışında başka etkenlerin de rol oynadığını göstermektedir.

P retansiyonunun, PTH sekresyonu üzerine etkisi halen tartışmalıdır. Serum Ca düzeyini azaltarak dolaylı veya PTH üzerine doğrudan etkileri ile ilgili araştırmalar mevcuttur (21). Tek başına P düzeylerinin, serum Ca’undan bağımsız olarak PTH salınımını değiştirdiği gösterilmiştir (16,17). İleri KBY’de hiperfosfatemi hipokalsemi gelişiminde, metastatik kalsifikasyonda, periferik vasküler yetersizlikte, kaşıntıda ve SHPT’nin kötüleşmesinde anahtar rol oynamaktadır.

2) D Vitamini Metabolizması: D vitamini, başlıca D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) şeklinde bulunabilen steroid yapıda bir hormondur. Ergokalsiferol bitkisel kaynaklı ergosterolden türer. Kolekalsiferol ise hayvansal gıdalarla alınabilir; ancak asıl kaynağını ultraviyole ışınları etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden sentez edilen kısım oluşturur (28,29).

D3 vitamini önce karaciğerde endoplazmik retikulum veya mikrozomlarda, vitamin-D-25-hidroksilaz enzimi aracılığıyla hidroksilasyona uğrayarak 25 hidroksikolekalsiferol (kalsifediol; 25 (OH) D3) haline gelir. Kan dolaşımı ile böbreklere gelen 25 (OH) D3’e 1.karbon atomu hizasında, ikinci –OH radikali eklenerek ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol (calcitriol; 1,25 (OH)₂ D3) ortaya

çıkarmak. Bu reaksiyona aracılık eden enzim, 25-hidroksikolekalsiferol-1-alfa-hidroksilaz, proksimal tübülüs hücrelerinin mitokondrilerinde bulunur. Hipokalsemi, hipofosfatemi ve PTH bu enzimi uyarırken; hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve serum PTH düzeyindeki azalmalar inhibe eder (29,30). Ayrıca serum 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyi de negatif feed-back etki gösterir (29).

D vitamini barsaklarda Ca bağlayan bir proteinin sentezini sağlayarak, geçirgenliğini artırır ve bu iyonun hücre içi organellerde toplanmasını sağlar. Ayrıca D vitamininin barsaklardan P transportunu da arttırdığı bilinmektedir (31). Kemiklerde kesin olmamakla birlikte Ca reabsorbsiyonuna yol açtığı ve kollajen yapımını inhibe ettiği düşünülmektedir. Kemikler üzerine direkt ve PTH yoluyla etki eder (28,29).

D vitamini, paratiroid bezlerine direkt olarak etki ederek PTH salınımında da rol oynar (32). Chertow ve ark. (32) ve Slatopolsky ve ark. (33) yaptıkları çalışmalarda intravenöz 1,25 (OH)₂ D₃ uygulamasının serum PTH düzeylerini azalttığını saptamışlardır. Fizyolojik ölçülerde 1,25 (OH)₂ D₃'ün PTH sentezi üzerine *in vivo* genomik transkripsiyonel düzeyde doğrudan inhibitör etkisinin gösterilmesiyle kanıtlar daha da ilerletilmiştir. Bu nedenle KBY'de SHPT'ye neden olan esas anomalinin, 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyindeki düşmeye bağlı intestinal Ca emiliminde azalma olduğu öne sürülmüştür (34). Ancak böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde serum 1,25 (OH)₂ D₃ seviyeleri normaldir. KBY'de GFH 50 ml/dk altına düşünce 1,25 (OH)₂ D₃ yapılamaz ve Ca, P barsaktan emilemez. PTH'nın iskelet üzerindeki kalsemik etkisi azalır, kollajen sentezi değişir, myopatiler oluşur ve PTH sekresyonunun feed-back mekanizması bozulur (35).

3) PTH- Ca Feed-back mekanizması: Serum PTH düzeylerini ayarlayan en önemli faktör, iyonize Ca düzeyidir (36). Hipokalsemi halinde PTH salınımı artmakta, hiperkalsemide ise azalmaktadır. Yapılan çalışmalar, üremik hastalardan elde edilen paratiroid hücrelerinden PTH salınımını süprese etmek için, daha yüksek konsantrasyonda Ca'un gerekli olduğunu göstermiştir (37). KBY hastalarında paratiroid bezde Ca'un, PTH sekresyonu üzerine olan süpresif etkisine duyarlılığı değişmektedir. Bu gözlem Ca ilişkili PTH salınımı için "set-point"ın paratiroid bezindeki artışa paralel olarak kayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Ca duyarlı reseptörlerdeki bozuklukların da feed-back mekanizmasını bozarak SHPT'ye neden olabileceği düşünülmüştür.

4) Kemiklerin PTH Etkisine Direnci: Böbrek yetersizliğinin erken dönemlerinden itibaren hipokalseminin düzeltilebilmesi için daha yüksek oranda PTH düzeyleri gerektiği bulunmuştur (38). Kemiklerin PTH etkisine olan bu direnci, D vitamini metabolizması bozukluğu, hiperfosfatemi ve üremik toksinler nedeniyle olur (38). Düzenli hemodiyaliz tedavisi ile kemiklerin PTH'a karşı duyarlılığının artması, PTH direncinde üremik toksinlerin rolünü vurgulamaktadır (22).

5) PTH'ın Renal Yıkımının Azalması: KBY'de PTH'ın karboksil-terminal uçlarının plazma düzeyleri daha fazla artmakla beraber diğer parçalar ve intakt PTH molekülünde de artışlar saptanmaktadır. Böylece üremide SHPT patogenezinde PTH sekresyonunun artışı yanında metabolik klirensinin azalması da önemli rol oynamaktadır (14).

SEKONDER HİPERPARATİROİDİ'NİN KLİNİK BULGULARI

SHPT'nin klinik bulgularını üç başlık altında toplamak mümkündür :

- 1) Primer hastalığın kendine özgü bulguları,**
- 2) Osteodistrofinin klinik bulguları,**
- 3) Kanda artmış PTH düzeylerinin yol açtığı diğer bulgular.**

Bricker (23), üremik sendromun fizyopatolojisini açıklamak için ileri sürdüğü “trade-off” hipotezinde, yüksek düzeydeki PTH'un bir üremik toksin gibi rol oynadığını ileri sürmüştür. Kesinlik kazanmamış olmasına rağmen, PTH'a bağlı olduğu düşünülen üremik semptom ve bulguların sayısı oldukça fazladır. Değişik sistemlere ait bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir (15,22,39,40).

Tablo 1: Kronik Böbrek Yetmezliğine Bağlı SHPT’de Görülen Semptom ve Bulgular

SİSTEM	SEMPATOM ve BULGULAR
1- Lokomotor Sistem	a- Kemik ağrısı ve kırıkları b- Büyüme gecikmesi c- İskelet sistemine ait deformiteler d- Tendon rüptürü e- Artrit ve periartrit f- Miyopati
2- Deri	a- Kaşıntı b- Kalsiflaksis
3- Kardiyovasküler Sistem	a- Kalp blokları b- Kalp yetersizliği c- Hipertansiyon d- Taşikardi e- Sol ventrikül hipertrofisi f- Sol ventrikül ejeksiyon süresinin kısalması
4- Solunum Sistemi	a- Vasküler kalsifikasyon b- Solunum fonksiyon testlerinde bozukluk
5- Hematopoetik sistem	a- Anemi b- Pansitopeni
6- Sinir Sistemi	a- Algılama fonksiyonundaki değişiklikler b- EEG anormallikleri
7- Metabolik ve Endokrin Sistem	a- İnsulin direnci b- Hiperglukagonemi c- İmpotans d- Hipertrigliseridemi
8- Diğer	a- Primer non-fonksiyone transplant

Tablo 1’ de sıralanan semptomların hepsinin SHPT ile ilgisi, fikir birliği olmamasına rağmen, birçok yazar tarafından kabul edilmektedir. Bu nedenle KBY seyri sırasında gözlenen yüksek PTH düzeylerinin normale indirilmesi ile sadece renal osteodistrofinin değil, diğer sistem ve organlara ait semptom ve bulguların da düzelebileceği düşünülmektedir.

SEKONDER HİPERPARATİROİDİDE LABORATUVAR

PTH: SHPT'nin en önemli laboratuvar bulgusudur. Serum PTH düzeyleri, özellikle hormonun orta bölge veya karboksil-terminal ucuna karşı antiserumlar ile tayin yapıldığında yüksek bulunur (35). Hipomagnezemi ve alüminyuma bağlı kemik hastalığı halinde serum PTH düzeyleri normal veya düşük bulunabilir (30,41).

Ca: Total serum Ca düzeylerinde azalma sık gözlenen fakat her hastada rastlanması şart olmayan bir bulgudur. Coburn ve ark. (42) yaptıkları bir çalışmada kreatinin klirensi 5 ile 20 ml/dk arasında değişen hastaların sadece %40'ında hipokalsemi saptamışlardır. Genellikle proteine bağlı Ca düzeyinin fazla değişmediği, kompleks Ca'un arttığı ve iyonize Ca'un azaldığı gözlemlenmiştir. KBY hastalarında hiperkalsemi de gözlenebilir. Bu durum başta ağır SHPT olmak üzere KBY'ne eşlik eden bazı tablolarda ortaya çıkar (43).

P: Hafif ve orta derecede böbrek yetersizliklerinde, artmış PTH düzeyleri, fosfatüriyi arttırarak serum P düzeylerini normal sınırlar içinde tutabilir. Kreatinin klirens değerleri normale göre %70-80 azalma gösterince sürekli hiperfosfatemi başlar (43). İleri derecede SHPT'de, osteoklastik rezorpsiyonun artması ile, kana geçen Ca ve P miktarı artar. Bu durum da KBY'de hiperfosfateminin daha çok artışına yol açar (25).

ALP: Total serum ALP'ı barsak, karaciğer, böbrek ve kemik kaynaklı izoenzimlerin toplamından oluşur. Renal osteodistrofi hastalarda, özellikle ağır osteitis fibrozada ALP düzeyleri yüksektir. Ancak belirgin kemik hastalığı bulunanlarda bile, bazen ALP düzeyleri normal sınırlar içerisinde olabilir (44). Bu tür hastalarda kemik hastalığının nedeni olarak alüminyum toksisitesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Mg: Mg düzeyleri sıklıkla normal sınırlardadır veya hafif yüksektir. KBY'de kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altına düşünce retansiyonu başlar. Nadiren de olsa KBY hastalarında hipomagnezemi bulunabilir (41).

SEKONDER HİPERPARATİROİDİ'NİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Kronik Böbrek Yetmezliğine bağlı SHPT tedavisinde,

1) Serum Ca ve P değerlerini fizyolojik sınırlarda tutarak paratiroid bezlerin hiperplazisini önlemek,

2) PTH salgılanmasını baskılayarak gerek iskelet sistemi gerekse diğer organ ve sistemler üzerinde bu üremik toksinin etkisini azaltmak hedeflenir. Bu amaca yönelik tedavi uygulamaları şunlardır:

Hiperfosfateminin Kontrolü: Hiperfosfateminin başarılı olarak kontrol altına alınabilmesi için, düşük fosforlu diyet, uygun diyaliz ve uygun P bağlayıcı tedavi gerekmektedir. P kısıtlaması GFH 60-70 ml/dk'nın altına indiği zaman başlatılmalıdır. Ancak diyetle P kısıtlaması ile uygun protein alımı arasındaki dengeyi korumak önemlidir (45). Çünkü düşük serum albumin düzeyi morbidite ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur.

Diyaliz toplam vücut P'unun çoğunun hücre içinde olması nedeniyle P kontrolü için genellikle yeterli değildir. Bu nedenle hemen hemen tüm diyaliz hastaları diyetteki P'un emilimini azaltmak ve hiperfosfatemiyi engellemek için P bağlayıcılar kullanmak zorundadırlar. P bağlayıcı ajanların alüminyum, Ca, diğer metal ve metal olmayan maddeler içermeleri nedeniyle limitleri vardır. Son derece etkin olmasına rağmen alüminyum içeren P bağlayıcılar toksik etkileri sonucunda kemik hastalığına, demansa, miyopatiye ve anemiye neden olmaktadır (46,47). Bu Ca tuzlarının kullanımını öne çıkarmıştır. Bunlar arasında en etkin olan ve en yaygın kullanılanlar, Ca karbonat ve Ca asetattır. Ancak Ca içeren P bağlayıcılar vücutta Ca yükü oluşturarak yumuşak dokularda ve organlarda kalsifikasyon riskini arttırabilirler.

D Vitamini Metabolitlerinin Kullanımı: Üremik hastalarda aktif D vitamini türevlerinin kullanımı büyük önem taşır. 1-alfa-(OH) D3 (alfacalcidiol) ve 1,25 (OH)₂ D3 (calcitriol) sık kullanılan preperatlardır. Tedavi sırasında serum Ca düzeyleri yakından izlenerek, hiperkalsemiden kaçınılmalıdır.

Slatopolsky ve ark. (33) yaptıkları bir araştırmada calcitriol'ün intravenöz uygulanması ile serum PTH düzeylerinde anlamlı azalmalar olduğunu

kaydetmişlerdir. Böylece D vitamininin serum Ca düzeyini yükselterek yaptığı dolaylı etki yanında, paratiroid bezler üzerine doğrudan etki ile de PTH salgılanmasını süprese edebileceğini öne sürmüşlerdir. Chertow ve ark.'nın (32) yaptığı çalışmalar da bunu doğrulamıştır.

İnvivo calcitriol 48 saatte pre-pro-PTH m RNA'da %90 bir azalmaya neden olmakta ve buna bağlı olarak PTH salınımı azalmaktadır (48). Sonuç olarak KBY hastalarında, paratiroid hiperaktivitesinin daha iyi baskılanabilmesi için farmakolojik dozlarda calcitriolün intravenöz kullanımı çok etkin bir yol olarak önerilmektedir (33). Ancak bu tedavi barsaklardan Ca ve P emilimini arttırarak, hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye yatkınlık yaratabilir, Bu nedenle PTH'nu süprese eden fakat intestinal vitamin D reseptörlerini etkilemeyen D vitamini sentetik analogları geliştirilmiştir.

Maung ve ark. (48) prediyaliz ve periton diyalizi hastalarının oral doxercalciferol'den fayda gördüğünü göstermişlerdir. Paricalcitol ile tedavi edilen hemodiyaliz hastalarında ise calcitriol ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir.

Kalsimimetik İlaçlar: Ca iyonu PTH'nın majör regülatörüdür. Kalsimimetik ilaçlar Ca etkisini taklit ederek PTH sekresyonunu süprese ederler. Bu etkilerini paratiroid hücrelerindeki Ca reseptörlerini aktive ederek sağlarlar. Bu ilaçlar konvansiyonel tedavilere direnç olduğu durumlarda kullanılabilir.

Paratiroidektomi: Her türlü konservatif tedaviye dirençli SHPT tedavisinde paratiroidektomi gündeme gelir. Özellikle ilerleyici yumuşak doku ve visseral kalsifikasyonda, tedaviye yanıtsız kaşıntıda, inatçı kemik ağrıları ve spontan kemik fraktürlerinde düşünülmelidir.

SEKONDER HİPERPARATİROİDİNİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Diyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranı genel popülasyona göre 10-20 kat daha fazla olup, rölatif riskin genç hastalarda, yaşlı hastalara göre daha yüksek olması kardiyovasküler hastalıkların bu hastalarda daha erken yaşlarda oluştuğunu göstermektedir. 25-34 yaşları arasındaki SDBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riski, 75 yaş üzeri böbrek yetmezliği olmayan kişilerdekine benzer bulunmuştur (49). Bu hastalarda kardiyovasküler mortalite yaş, cinsiyet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve

glukoz intoleransı gibi klasik risk faktörlerine bağlı olarak artmakla beraber, renal hastalığa özgü SHPT gibi diğer faktörler de artmış mortaliteye katkıda bulunur.

İleri böbrek yetersizliği olan hastaların çoğunda hiperplastik paratiroid bezleri fizyolojik denetime yanıt vermez ve tedaviye direnç geliştirir. Bu geri bildirim sisteminin kaybı sonucunda Ca ve P düzeylerinin birlikte yükselmesi metastatik kalsifikasyonlara yol açar. Bu durumla ilgili en çok bilinen komplikasyonlar; arterlerin, miyokardın ve kalp kapaklarının kalsifikasyonu olup, SDBY hastalarında kardiyovasküler sebeplere bağlı yüksek mortalite oranlarına neden olur (49). Bu hastalarda koroner arterlerin kalsifikasyonu sonucunda oluşan iskemik kalp hastalıkları, kalp ileti sistemindeki kalsifikasyonlar nedeniyle gelişen ciddi aritmiler, miyokardın kalsifikasyonu ile meydana gelen SVH, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, mitral anülüs, mitral ve aort kapak kalsifikasyonları sık görülen kalp hastalıklarıdır (49,50).

Kalsifikasyonda rol alan faktörler şunlardır:

Hiperfosfatemi: Hiperfosfatemi, böbrek fonksiyonları normalin %25-30'una düştüğü zaman, barsaklardan emilen P miktarı ile idrarla atılan P miktarı arasındaki dengesizlik sonucunda oluşur. Hiperfosfateminin sonuçları SHPT ve metabolik kemik hastalıkları ile ilişkili durumları içerir. P retansiyonu SDBY hastalarında yumuşak doku kalsifikasyonu için önemli risk faktörüdür. Ayrıca hiperfosfatemi hemodiyaliz hastalarında mortalite riskini bağımsız olarak arttırır (51).

Diyetle alınan P'un kısıtlanması ve intestinal absorpsiyonu önlemek için P bağlayıcılarının kullanılmasına rağmen diyaliz hastalarının çok büyük bir kısmında hiperfosfatemi mevcuttur. Bununla birlikte SHPT'de PTH'nu düşürmek için kullanılan D vitamini intestinal P absorpsiyonunu artırarak hiperfosfatemiye katkıda bulunur.

Hiperfosfatemi yumuşak dokular, kalp kapakları ve periartiküler bölgelerde Ca-P kristalleri oluşması ve depolanması ile ilişkilidir (52). Yüksek P seviyeleri koroner arter hastalığına ve ani kardiyovasküler ölüme de neden olur (51). Koroner arter hastalığı, koroner mikrodolaşımda kan akımını bozan vasküler kalsifikasyon ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu nedeniyle oluşmaktadır (53).

Hiperfosfatemi, vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri transformasyona uğramasına yol açar ve bu hücrelerin “bone-related proteinler” salgılaması sonucunda vasküler kalsifikasyon meydana gelir (54). Ayrıca Ca içeren P bağlayıcılarının kullanımı kalsifikasyona katkıda bulunur. 6407 HD hastasında yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların %39’unda serum P seviyeleri 6.5 mg/dl’den yüksek ve %20’sinde CaxP sonucu 72mg²/dl²’nin üzerinde saptanmış. Serum P seviyesinin 6.5mg/dl’nin üzerinde olması %27, CaxP sonucunun 72mg²/dl²’nin üzerinde olması %34 daha yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. (51)

Goodman ve ark. (55) ile Braun ve ark. (56) elektron ışını tomografi ile genç SDBY hastalarında yaygın kronik arter kalsifikasyonu olduğunu göstermişler ve bu hastaların yüksek serum P seviyeleri ve CaxP sonucu olduğunu ve Ca içeren P bağlayıcıları kullandıklarını saptamışlardır. Ayrıca yüksek koroner arter Ca skoruna sahip hastalarda PTH seviyesi yüksek bulunmuş.

Hiperkalsemi: KBY hastalarında, böbrek tarafından sentezlenen 1.25 (OH)₂ D₃ seviyesinin düşmesiyle intestinal Ca absorpsiyonu azalır. Üstelik bu hastalarda hiperfosfatemiye önlemek için uyguladıkları sıkı diyet nedeniyle Ca alımı da azalır. Bu nedenle tedavi edilmemiş KBY hastalarında serum Ca seviyeleri düşük veya normalin alt sınırındadır. Ancak P bağlayıcı tedavi olarak yüksek doz oral Ca verilen hastalarda Ca dengesi pozitif olabilir(104). Ayrıca SDBY hastalarında barsaklarda D vitamininden bağımsız Ca absorpsiyonu artar. Sonuç olarak Ca retansiyonu vasküler kalsifikasyona katkıda bulunur. SHPT tedavisi için verilen D vitamini de Ca ve P seviyelerini yükseltir. Artmış Ca seviyeleri ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (57).

Guerin ve ark. (58) B-mode ultrasonografi ile tespit edilen arteriyel kalsifikasyonun, yüksek doz Ca-karbonat kullanımı ve sık hiperkalsemi epizotları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular SDBY hastalarında hiperkalsemi ve hiperfosfatemiden kaçınmak amacıyla yüksek doz Ca bileşikleri ve D vitamini sterolleri verirken dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. HD hastalarında Ca içermeyen P bağlayıcılarının kullanımı ile koroner arter ve aort kalsifikasyonu progresyonunun azaldığı gösterilmiştir.

Hiperparatiroidi: PTH, renal yetmezlikle ilişkili kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynayan önemli faktörlerden birisidir (59). PTH direkt veya indirekt olarak intraselüler Ca konsantrasyonunu arttıran üremik bir toksin olup, bunun sonucunda nöropati, anemi, immüdisfonksiyon, kardiyomiyopati, bozulmuş vasküler reaktivite, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi ciddi klinik sonuçlardan sorumludur. Artmış PTH seviyesi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye değişik yollardan katkıda bulunur. KBY hastalarında yüksek PTH seviyesi sonucu olarak kardiyovasküler yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler sık olarak gözlenir (Tablo 2) (60).

Tablo 2 : KBY hastalarında yüksek PTH düzeyinin kardiyovasküler yapı ve Fonksiyonları üzerine akut ve kronik etkileri (60)

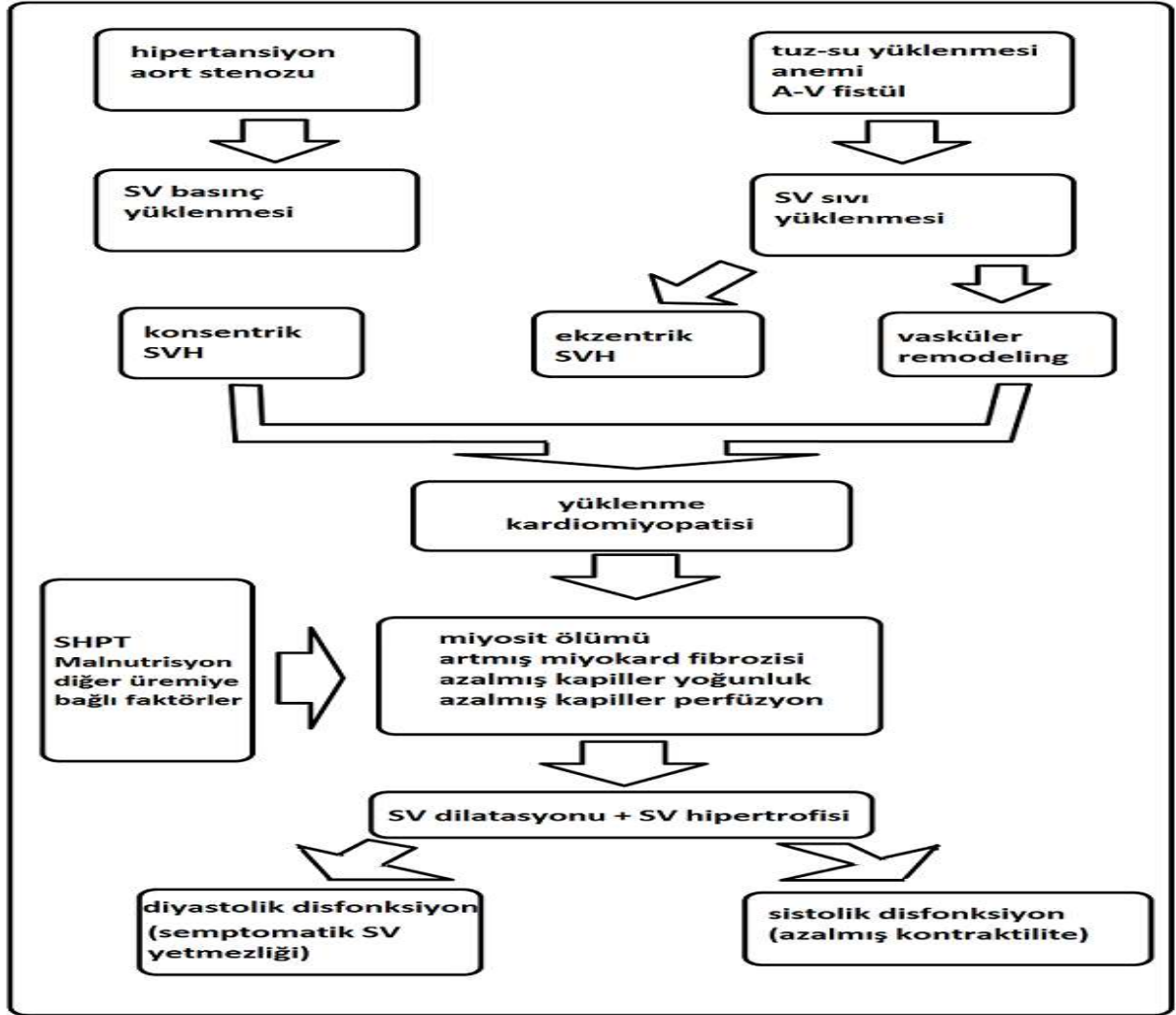
Kan basıncı	• Kan basıncında azalma(akut) • Kan basıncında artma(kronik) • Vasküler düz kas hücrelerinde intraselüler Ca artışı • Vasküler düz kas duvarı/lümen oranında artış
Kardiyak kontraktilite	• Kontraktilite kuvveti ve hızında artış(akut) • Kontraktilite kuvvetinde artış(kronik) • Kardiyomiyosit mitokondriyel enerji üretiminde artış(kronik)
Sol ventrikül kitlesinde artış	• Kardiyomiyosit hipertrofisi • İnterstiyel fibrozis
Ateroskleroz(kronik)	• Bozulmuş lipoprotein metabolizması • İnsülin direncinde artış • Vasküler düz kas hücrelerinde intraselüler Ca artışı • Damar duvarlarında Ca,P depolanması • Hipertansiyon
Miyokardiyal kalsifikasyon(kronik)	
Kalp kapaklarında kalsifikasyon(kronik)	

PTH'ın hipertansiyona yol açma mekanizması vasküler düz kas hücrelerinde Ca birikimiyle açıklanmaktadır. Artmış PTH, hipertansiyondan bağımsız olarak interstiyel fibrozis gelişmesine yol açarak SVH'ne ve diyastolik disfonksiyona neden olur (60). Chertow ve ark. (61) 40.000 hemodiyaliz hastasından elde ettikleri verilerde, PTH ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve yüksek PTH grubunda en yüksek risk olduğunu göstermişlerdir.

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

Diyaliz hastalarında SVH, kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (62). HD hastalarının yaklaşık %70'inde SVH mevcuttur (63,64). Uzun dönemde, sol ventrikül basıncındaki artmaya veya sıvı yüklenmesine bağlı olarak miyokart iş yükündeki artma sonucunda adaptif bir mekanizma olarak SVH gelişir. SVH mekanik strese bağlı olarak tipik bir gelişme gösterir (64). Basınç yüklenmesine bağlı olarak miyokartta birbirine paralel dizilen yeni sarkomer gelişimi izlenir ve kavite hacminde değişim olmadan veya hafif azalma ile birlikte duvar kalınlaşması (konsentrik hipertrofi) izlenir. Sıvı fazlalığında ise seri halinde sarkomer artışına bağlı olarak kavite hacminde artış ve bununla orantılı duvar kalınlaşması (eksentrik hipertrofi) izlenir (Şekil 2) (65).

Şekil 2: Kronik üremide kardiyomiyopati gelişimi



SVH faydalı olabileceği gibi zararlı da olabilir (66). Faydası, fazla sayıdaki sarkomer ve artmış duvar kalınlığının paryetal tensil gerilimi korumasına bağlı olarak enerji kazancı sağlamasıdır. Bu etki duvar gerilim basıncında belirgin artış göstermeden yüksek intraventriküler basınca müsaade eder. Laplace kanununa göre paryetal gerilim (S) şu formülle ifade edilebilir: $S=PD/Th$. Burada P ventriküler basıncı, D, SV iç çapını ve Th ise SV duvar kalınlığını ifade eder.

SVH'nin olumsuz etkisi ise kapiller dansitenin azalması, koroner rezervin ve subendokardiyal perfüzyonun azalması (67,68) ve miyokart fibrozisinin gelişimidir (65). Bu anormallikler aritmi ve diyastolik disfonksiyona zemin hazırlar. Sonuçta, uzun dönemde ve sürekli SV yüklenmesine bağlı olarak hücre ölümü ile miyokart gücünde azalma izlenir (69). Kronik üremide miyosit ölümü perfüzyonda azalmaya, malnütrisyona, hiperparatiroidiye ve yetersiz diyalize bağlı olarak artış gösterir. SVH varlığında bu şekilde hücre ölümü ve devam eden basınç ve sıvı yüklenmesi SV dilatasyonunu artırır ve sistolik disfonksiyonla sonlanır (Şekil 2).

SDBY hastalarında SVH gelişimi bir dizi kompleks ve birbirlerini bir kısır döngü içerisinde etkileyen faktörlere bağlı olarak gelişmektedir. Bu faktörler arasında anemi, A-V fistül, tuz ve sıvı yüklenmesi, Ca-P metabolizması bozuklukları, hipotalbüminemi, üremik toksinler yer almaktadır:

Hipertansiyon

Kesitsel çalışmalarda SVH'nin kan basıncı ile ilişkisi zayıf olmasına rağmen diyaliz hastalarında sistolik kan basıncının SVH gelişimindeki önemi gösterilmiştir (70). Daha sonraki çalışmalarda ise yüksek ortalama kan basıncının konsentrik SVH ve SV kitle indeksi değişiklikleri ile ilişkisi bulunmuştur. Bu ilişki yaş, diyabet, iskemik kalp hastalığı, hemoglobin ve serum albumin seviyelerinden bağımsız olarak tespit edilmiştir. Kan basıncındaki her 10mm/Hg'lık yükselme SVH gelişme riskini 1.48 kez arttırmaktadır (71).

Anemi

Anemi kan akımı yüklenmesine, SV hacim yüklenmesine ve SVH'ne sebep olur (72). Anemi iskemik kalp yetmezliğine sebep olmakla birlikte bundan bağımsız olarak de novo kalp yetmezliği ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (72). Diğer epidemiyolojik çalışmalarda da aneminin SV dilatasyonuna ve

SVH'ne sebep olduđu gösterilmiřtir (73,74). Hemogloblin deęerlerindeki her 1 gr/dl'lik dūřme SV kitle indeksinde 10 gr/m²'lik artıřla sonuçlanmaktadır (72).

Hipervolemi

A-V fistül, sıvı ve tuz fazlalığı SV hacim yüklenmesinin diğer sebepleridir. Tuz ve su tutulumu hipertansiyona sebep olmaktadır. Kan hacmi ve SV apı arasında direkt bir ilişki mevcuttur. Diyaliz arası kilo alımı SV hacmi ve kitlesinde artışa sebep olmaktadır (75).

Hipoalbüminemi

Kanada çalışmasında ortalama albümin seviyeleri HD hastalarında 3.9 ± 0.4 g/dl, periton diyaliz hastalarında 3.5 ± 0.5 g/dl bulunmuştur (75). Hemodiyaliz hastalarında ortalama albümin seviyelerinde izlenen 1 g/dl dūřmenin kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kardiyak mortalite ve genel mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (75).

Hiperparatiroidi ve Ca-P Metabolizması

Yüksek PTH seviyelerinin ve buna bağlı oluşan mineral metabolizması bozukluklarının üremik kardiyomiyopati patogenezinde önemli rol oynadığını gösteren birçok kanıt bulunmuştur (12,59,63,76). PTH'ın direkt miyokardiyal kontraktilite üzerine olan etkisi henüz insan miyositlerinde gösterilememesine rağmen hayvan hücrelerinde PTH'ın neden olduğu selüler Ca birikiminin kontraktiliteyi arttırdığı gösterilmiştir (59). Membranlarındaki spesifik reseptörler sayesinde miyokardiyal ve vasküler hücreler PTH'ın hedeflerindendirler. Deneysel alışmalar PTH'ın izole kardiyomiyositler üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkileri olduğunu göstermiştir. Bu intraselüler Ca artışı ve cAMP aktivitesi ile ilişkilidir(59,76). Diğer taraftan PTH indirekt olarak miyokardiyal kontraktiliteyi azaltır (59).

PTH'ın SV yapısal değişiklikleri üzerine olan etkisi henüz tam anlaşılamamasına rağmen, kardiyak fibroblastların aktivasyonu ile interstisyel fibrozis geliştiğine dair kanıtlar mevcuttur (12,60). Amann ve ark. (77) remik farelerde yaptıkları çalışmada paratiroidektominin miyokardiyal interstisyel fibrozisi önlediğini bulmuşlardır. Üremi ile ilişkili kardiyak fibrozis SV kompliyansında azalma sonucunda diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği Hemodiyaliz Ünitesi'nde sürekli hemodiyalize giren 51 ve Nefroloji polikliniğinde takip edilen diyaliz programında olmayan prediyaliz döneminde kronik böbrek yetmezlikli 54 olgu üzerinde yapıldı. Hasta seçiminde aşağıdaki kriterler uygulandı:

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1- 18-75 yaş arasında olması
- 2- Hemodiyaliz(HD) hastalarının haftada 3 kez diyalize girmesi
- 3- HD hastalarının diyaliz programına uyumlu olması
- 4- HD hastalarının en az 6 aydır diyalize giriyor olması
- 5- Prediyaliz(PD) hastalarının serum Üre değerleri 50 mg/dL ve Kreatinin değerleri 2mg/dL üzerinde olması
- 6- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunması

Çalışmaya alınmama kriterleri

- 1- Önceden miyokart infarktüsü geçirmesi, elektrokardiyografi veya kateterizasyon ile kanıtlanmış koroner arter hastalığı olması, koroner arter by-pass greft operasyonu geçirmesi, serebrovasküler hastalığı olması, periferik vasküler hastalığı olması, bilinen kalp yetmezliği olması
- 2- Eritropoetin tedavisine rağmen Htc <% 27 olması
- 3- Serum albümin seviyesi < 3 g/dl olması
- 4- HD hastaları için interdiyalitik kilo alımı >3000 g olması
- 5- Antihipertansif tedaviye rağmen sistolik kan basıncı >140mmHg, diyastolik kan basıncı >90mmHg olması
- 6- Perikardiyal effüzyon, plevral effüzyon varlığı
- 7- Kt/V <1,4 olması
- 8- Diyabeti olması

Hastaların yaş, cinsiyet, diyaliz süreleri, özgeçmişleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar ile ilgili veriler kaydedildi. Çalışmaya alınan hemodiyaliz hastalarının kan basınçları, interdiyalitik gün ve diyaliz günü, diyaliz öncesi ve sonrası en az 10 dakika istirahat ettikten sonra supin pozisyonunda, fistülsüz koldan; prediyaliz hastalarının kan basınçları en az 10 dakika istirahat ettikten sonra civalı tansiyon aleti ile Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Antropometrik ölçümler (beden ağırlığı, boy) oda giysileri ile açken ve standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Hemodiyaliz hastaların interdiyalitik kilo artışları kaydedildi.

Çalışmaya alınan hemodiyaliz hastalarından gruplar halinde diyalize girmediği bir gün sabahında, prediyaliz hastalarından randevularına geldikleri gün sabahında 12 saat açlık sonrası hemogram, biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, kalsiyum, fosfor, albumin, ferritin) ve PTH düzeyi çalışmak üzere antekubital venden kan alındı. Tüm kan örnekleri standart kitler kullanılarak, aynı cihaz ve aynı laboratuvarında çalışıldı. PTH düzeyi electrochemiluminassay yöntem ile Roche marka Elecsys E170 model hormon analizörü ile ölçüldü. Diğer rutin biyokimya parametreleri Olympos marka AU 2700 model biyokimya analizöründe ölçüldü.

Kt/V (fraksiyonel üre klirensi), NKF-DOQI (National Kidney Foundation Dialysis Outcome Quality Initiative) tarafından önerilen $Kt/V = \ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF / W$ logaritmik formülle hesaplandı. K: diyalizörün üre klirensi(ml/dk veya L/saat), t: diyaliz tedavi süresi (dk veya saat), V: üre dağılım hacmi (ml veya L).

Hemodiyaliz hastaların ekokardiyografik incelemeleri diyalizden sonraki gün ve prediyaliz hastaları randevularına geldikleri gün hastaların verilerinden habersiz tek bir kardiyolog tarafından M Mode, 2 boyutlu, doppler renkli ultrasonografi teknikleri kullanılarak Vivit 3 GEMS cihazı ile 2.5 MHz transducer kullanılarak yapıldı. Hastalar sol dekübit pozisyonundayken sol göğüs kemiği köşesinde üçüncü veya dördüncü kaburgalar arası boşlukta yerleşik bulunan ekokardiyografik pencere üzerinden en az 5 kardiyak siklus değerlendirildi. İnterventriküler septum kalınlığı (İVSK), posterior duvar kalınlığı (PDK), sol ventrikül iç çapı (SVİÇ) diyastolde (d) ve sistolde (s) ölçüldü. Ventriküler ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Birliği önerileri çerçevesinde yapıldı (78). Sol ventrikül kitlesi (SVK) Devereux ve ark. tarafından önerilen Cubed formülüne göre hesaplandı (79).

- ❖ $SVK=1.04[(İVSK + PDK + SVİÇd)^3 - (SVİÇd)^3]-13.6$
- ❖ SVK: Sol ventrikül kitlesi (g)
- ❖ PDK: Posterior duvar kalınlığı (cm)
- ❖ İVSK: İnterventriküler septal kalınlık (cm)
- ❖ SVİÇd: Sol ventrikül enddiastolik çapı (cm)
- ❖ SVİÇs: Sol ventrikül endsistolik çapı (cm)
- ❖ Sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) bulundu.
- ❖ Vücut yüzey alanı(m²): (ağırlık)0,425 x (boy)0,723 x 0.007184

Sol ventrikül kitle indeksinin erkekte >125 g/m², kadında >110 g/m² olması durumunda sol ventrikül hipertrofisi olarak değerlendirildi (80).

EF %55-80 değerleri arasında normal kabul edildi. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi doppler ekokardiyografi ile apikalden, 4 odalı görünümünden transmitral akımın ölçülmesi ile yapıldı. E/A oranının <1 olması diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirildi.(E: tepe mitral akım velositesi, A: tepe atriyal akım velositesi)

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği Hemodiyaliz Ünitesi'nde sürekli hemodiyalize giren 51 ve Nefroloji polikliniğinde takip edilen diyaliz programında olmayan prediyaliz kronik böbrek yetmezlikli 54 olgu üzerinde yapıldı.

Prediyaliz(PD) grubunun yaş ortalaması 52.93, hemodiyaliz(HD) grubunun 51.59'du. Prediyaliz hastalarının %33.3'ü erkek, %66.7'si kadın; hemodiyaliz hastalarının %47.1'i erkek, %52.9'u kadındı. PD hastalarında sigara kullanımı %29.6, HD hastalarında %5.9'du. PD hastalarında antihipertansif ilaç kullanmama oranı %9.3, bir ilaç kullanma durumu %37, iki veya daha fazla ilaç kullanma durumu %53.7 idi. HD hastalarında antihipertansif ilaç kullanmama oranı %60.8, bir ilaç kullanma durumu %23.5, iki veya daha fazla ilaç kullanma durumu %15.7 idi. PD hastalarının %7.4'ü, HD hastalarının %60.8'i eritropoetin kullanmakta idi. PD hastalarının %20.37'si, HD hastalarının %64.7'si kalsiyumlu fosfat bağlayıcısı kullanmakta idi.

Tablo 3: Prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarının PTH, Ca, P, CaxP değerlerine göre istatistiksel değerlendirilmesi

	Prediyaliz	Hemodiyaliz		
	Grubu n:54	Grubu n:51	MW	p
PTH (pg/ml)	181,47±129,12	611,68±512,9	450	0,0001
Ca (mg/dl)	9,36±0,66	9,14±0,85	1174	0,193
P (mg/dl)	3,97±0,75	5,27±1,52	556	0,0001
CaxP (mg ² /dl ²)	37,02±6,71	48,41±15,24	664	0,0001

- Yukarıdaki verilerde PD hastalarına kıyasla PTH düzeyleri HD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Şekil 3'te bu verilerin grafiksel değerleri görülmektedir.
- Prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının kalsiyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,193).
- Hemodiyaliz grubunun fosfor ortalamaları Prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

- Hemodiyaliz grubunun CaxP ortalamaları Prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Şekil 4'te bu verilerin grafiği görülmektedir.

Tablo 4: PD ve HD hastalarında SVH, Diyastolik disfonksiyon, kalsifikasyonlarına göre değerlendirilmesi

	Prediyaliz	Hemodiyaliz		
	Grubu n:54	Grubu n:51	MW	p
EF(%)	64,69±4,7	62,43±8,05	1198	0,224
Sol ventrikül kitle indeksi(g/m²)	113,82±43,39	116,81±37,37	1300,5	0,624
Sol ventrikül hipertrofisi	0,41±0,5	0,43±0,5	1344	0,804
Aort kapak kalsifikasyonu	0,06±0,23	0,12±0,33	1291,5	0,258
Mitral kapak kalsifikasyonu	0,06±0,23	0,12±0,33	1291,5	0,258
Mitral anülüs kalsifikasyonu	0,07±0,26	0,18±0,39	1236	0,113
Diyastolik disfonksiyon	0,35±0,48	0,27±0,45	1270,5	0,396

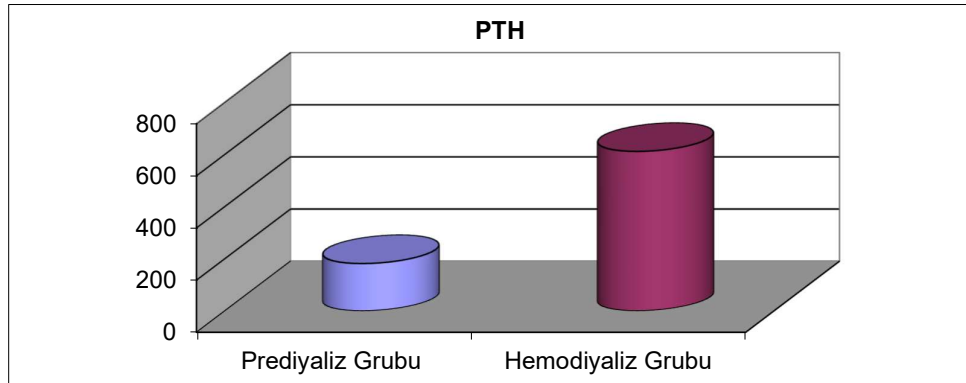
- Yukarıdaki verilere göre PD ve HD gruplarının EF ortalamaları değerlendirilmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,224).
- Prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının SVKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,624).
- Prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının SVH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,804). Şekil 5'te bu verilerin grafiği görülmektedir.
- Prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının Aort kapak(AV) kalsifikasyonu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,258).
- Prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının Mitral kapak(MV) kalsifikasyonu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,258).
- Prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının Mitral anülüs(MA) kalsifikasyonu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,113).
- Prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının diyastolik disfonksiyon ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,396).

Tablo 5: PD ve HD hastalarının HDL, LDL, ALP değerlerine göre istatistiksel değerlendirilmesi

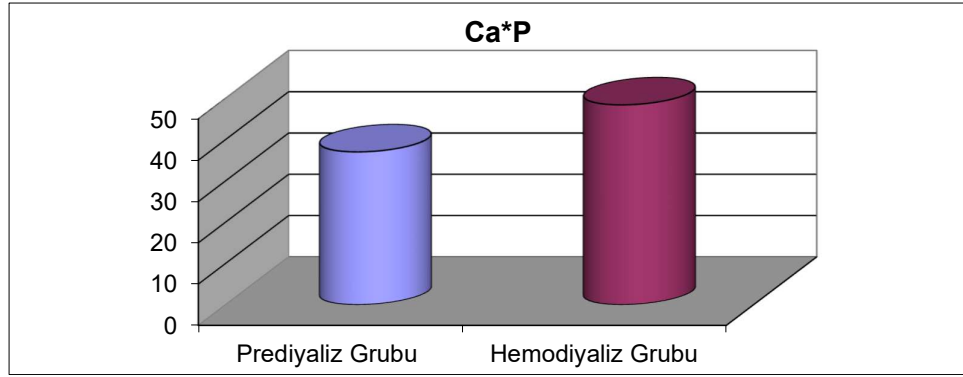
	Prediyaliz Grubu	Hemodiyaliz Grubu		
	n:54	n:51	MW	p
LDL(mg/dl)	129,46±41,63	103,18±45,49	823,5	0,0001
HDL(mg/dl)	42,35±13,35	33,63±8,08	783	0,0001
ALP(U/L)	94,22±34,4	169,53±157,65	885	0,002

- Hemodiyaliz grubunun LDL ortalamaları Prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).
- Prediyaliz grubunun HDL ortalamaları Hemodiyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).
- Hemodiyaliz grubunun ALP ortalamaları Prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,002). Şekil 6'da bu verilerin grafiği görülmektedir.

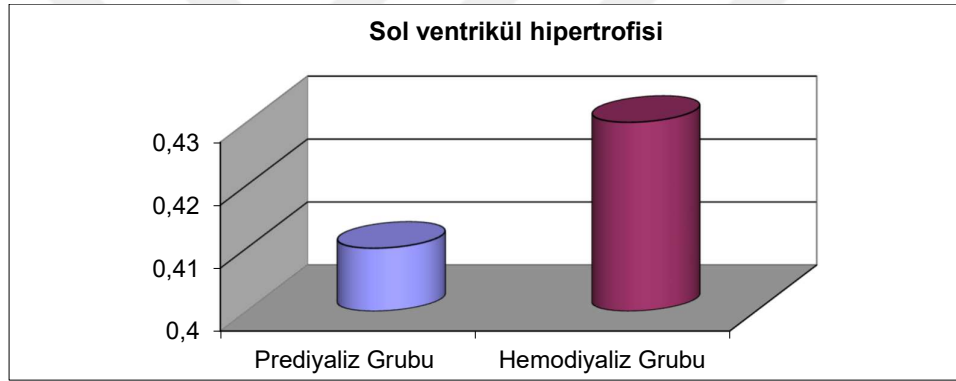
Şekil 3: Prediyaliz ve Hemodiyaliz hastalarının PTH değerlerinin kıyaslanması.



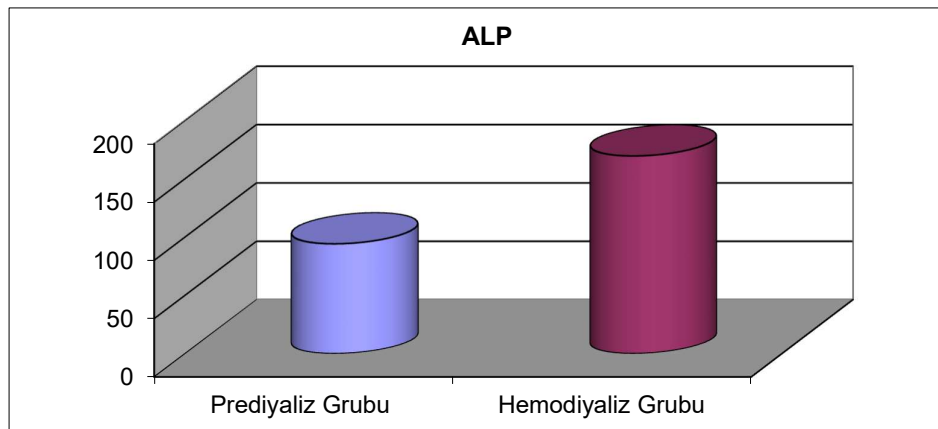
Şekil 4 : Prediyaliz ve Hemodiyaliz hastalarının CaxP değerlerinin kıyaslanması



Şekil 5 : Prediyaliz ve Hemodiyaliz hastalarının SVH ortalaması kıyaslaması



Şekil 6 : Prediyaliz ve Hemodiyaliz hastalarının ALP değerlerinin kıyaslanması



TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar hastalığın prognozunu önemli derecede etkilemektedir. Üremik toksinlerin retansiyonu, yüksek PTH ve artmış $Ca \times P$ sonucunda anormal mineral metabolizma varlığı kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır(8). Massry hipotezine (83) göre istenmeyen etkilere neden olacak seviyelerdeki PTH üremik toksin olarak kabul edilir. PTH'un nöropati, myopati, hematolojik bozukluklar, karbonhidrat intoleransı, hiperlipidemi, renal osteodistrofi ve kardiyomyopati yapıcı etkilerinin olduğu kabul edilir.(83,84). Hem geleneksel risk etkenleri; sigara kullanma, dislipidemi, hipertansiyon, şeker hastalığı, pozitif aile öyküsü, hem de üremiye özgü risk etkenleri; anemi, hiperparatiroidizm, üremik toksinler, uzun dönem sıvı yüklenmesi, malnütrisyon KBY hastalarında kalp hastalığı oluşumu ve gelişimine katkı sağlamaktadır (85,86).

Çalışmalar göstermektedir ki sekonder hiperparatiroidi sol ventrikül yapısının değişmesine katkıda bulunmaktadır. PTH bağımlı Ca 'un hücre içine sürekli girişi, mitokondrial oksidasyon ve ATP üretiminde azalmaya yol açar. Bu yüksek kalsiyum ve düşük ATP sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürür (59). Bir başka çalışma da bunu izole myokardiyal mitokondride doğrulamıştır (87). PTH, kardiyomiyositler üzerinde direkt trofik etkiye sahiptir ve fibroblastları aktive ederek intersitisyel fibrozise yol açar (60,88,89). PTH yüksek ve normal olan hemodiyaliz hastalarının alındığı bir çalışmada iki grubun SVKİ normal sınırların üzerinde ve SVKİ PTH düzeyi yüksek grupta normal olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (90). KBY olmayan ve yüksek PTH değerleri olan hastalarda yapılan çalışmada SVH, anjina, AMİ, hipertansiyon ile PTH arasında korelasyon saptanmıştır (59,91,92). Kyu Ha S. ve ark. yaptıkları çalışmada prediyaliz 62 hastadan SVH olan grupta olmayanlarla karşılaştırıldığında PTH seviyeleri önemli derecede yüksek bulunmuştur (93). London ve arkadaşları SHPT'li hemodiyaliz hastalarında PTH değerleri ile SVKİ'nin yüksekliği arasında korelasyon saptamışlardır (59,94). Strozecki ve arkadaşları normotansif hemodiyaliz hastalarında PTH değerlerinin SVKİ ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (95).

Bu çalışmada beklendiği gibi hemodiyaliz grubunun PTH ortalamaları prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Fakat prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının sol ventrikül kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,624$). Bu oran yukarıdaki çalışmalarla benzerlik göstermemektedir.

SDBY hastalarında diyastolik disfonksiyon çok sık rastlanan bir bulgudur. Covic ve ark. yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarının %58'sinde diyastolik disfonksiyon tespit edilmiştir(63). Miyokardiyal gevşeme enerji bağımlı bir olaydır ve yüksek PTH miyokardiyal enerji üretimini inhibe eder. PTH intersisyal fibrozise yol açarak sol ventrikül sertleşmesine neden olur. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında daha yüksek diyastolik disfonksiyon görülmesi beklenirken prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının diyastolik disfonksiyon ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,396$).

SDBY'li hastalarda hiperfosfatemi ve yüksek $Ca \times P$ değerleri kardiyovasküler mortalite için bir risk faktörüdür (96). Ayrıca yüksek P değerleri prediyaliz hastalarında da mortalite ile ilişkilidir (97). Yüksek P, Ca, $Ca \times P$ düzeyleri kalsifikasyonu başlatır, koroner plak morfolojisine katkıda bulunur ve kalp mikrovasküleritesini etkiler (58,98). Ayrıca hiperfosfatemi artmış kan basıncı ve hiperkinetik sirkülasyon ile de ilişkilidir (99). Bu yüksek akımlı durumlar SVH'ye katkıda bulunur (100). Serum P düzeyleri HD tedavisi başlamadan önce yükselmeye başlar. Diyet ve medikal tedavinin etkinliğinin zayıf olması, hastaların tedaviye uyumlu olmaması ve P'un diyalitik klirensinin kötü olması nedeni ile KBY'li hastalarda hiperfosfatemi çok sık rastlanılan bir bulgudur (54,101). Hiperfosfateminin PTH salınmasına neden olduğu düşünülünce bu çalışmada da hemodiyaliz grubunun P ve PTH ortalamaları prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fakat prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının sol ventrikül hipertrofisi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,804$).

Hiperfosfatemi iskelet dışı kalsifikasyon için güçlü bir risk faktörüdür(102,103). Yapılmış birkaç çalışma göstermiştir ki koroner arter kalsifikasyonu aynı yaş ve cinsiyetteki genel popülasyona göre diyaliz hastalarında anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (55,56,104). Kuzela ve ark. 56 diyaliz ve 18 prediyaliz KBY hastasında yaptıkları otopsi çalışmasında diyaliz hastalarının %79 ve prediyaliz hastalarının %44'ünde kalsifikasyon bulmuştur (105). Christian

ve ark. medial arteriyal duvar kalsifikasyonunu hem diyaliz hem de prediyaliz hastalarında tespit etmiştir (106). Goodman ve ark. geleneksel aterosklerotik risk faktörleri bulunmayan genç diyaliz hastalarında mediyal duvar kalsifikasyonu bulmuştur (55,107). Russo D. ve ark. KBY'li hastalarda yapıkları çalışmada %40 oranında koroner arter kalsifikasyonu ve benzer özelliklere sahip fakat KBY olmayan kontrol grubunda %13 oranında koroner arter kalsifikasyonu saptamıştır (108).

Mediyal katman kalsifikasyonu son dönem KBY hastaları için karakteristiktir ve arteriyal sertleşme, arteriyal komplansta azalma, sistolik hipertansiyon, SVH, SV fonksiyon bozukluğunun sorumlusudur (109,110). Diyaliz hastalarında artmış miyokardiyal ve vasküler Ca içeriği olduğu kadar valvüler kalsifikasyon insidansı da belirgin olarak artmıştır(50,111-113). Miyokardiyal ve kalp kapakları kalsifikasyonu KBY hastalarda daha ciddi komplikasyonlar göstermektedir (59). Wang AY. Ve ark. 192 peritoneal diyalize giren hasta ile yaptıkları çalışmada ekokardiyografi ile tespit edilen kapak kalsifikasyonu ve kardiyovasküler mortalite arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Kapak kalsifikasyonu olmayan gruba göre yedi kat daha yüksek kardiyovasküler mortalite tespit edilmiştir. Mortalite iki kapak kalsifikasyonu olan hastalarda tek kapak kalsifikasyonu olanlardan daha yüksek bulunmuştur (114). Ribeiro ve ark 92 HD hastasının ekokardiyografik çalışmasında %45 MV kalsifikasyonu, %52 AV kalsifikasyonu bulmuşlar ve bu hastaların yüksek CaxP sonucuna sahip olduklarını saptamışlardır(50). Raggi ve ark. 15 diyaliz merkezinde yaptıkları çalışmada hastaların %45'inde MV kalsifikasyonu, %34'ünde AV kalsifikasyonu, %21 her iki kapakta kalsifikasyon göstermişlerdir (113).

Yukarıda değinilen çalışmalar göz önüne alındığında, iskelet dışı kalsifikasyonun yüksek P ve CaxP düzeyleriyle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmada hemodiyaliz grubunun P ve CaxP ortalamaları prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğundan ($p=0,0001$), hemodiyaliz hastalarında daha fazla kalp kapağı kalsifikasyonu görülmesi beklenirken, prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının AV kalsifikasyonu, MV kalsifikasyonu, MA kalsifikasyonu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Hiperparatiroidinin bir göstergesi de yüksek ALP düzeyidir. Lowrie ve Lew, 12.000 HD hastasıyla yaptıkları çalışmada yüksek ALP seviyesinin önemli bir mortalite göstergesi olduğunu göstermişlerdir (115). Harnett JD. ve ark. yaptığı

çalışmada da ALP seviyesinin SVH işareti olabileceği gösterilmiştir (62). Bu çalışmada hemodiyaliz grubunun ALP ortalamaları prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fakat prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının sol ventrikül hipertrofisi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,804$).

Diyalize giren hastalarda intestinal P absorpsiyonunu azaltmak ve serum P seviyelerini kontrol etmek için elemental Ca genellikle gereklidir. Bu nedenle P bağlayıcı tedavi olarak Ca'lu fosfat bağlayıcı verilen hastalarda Ca retansiyonu oluşur ve yumuşak doku ile vasküler kalsifikasyona katkıda bulunur (53). Genç diyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyonu, Ca içeren P bağlayıcı kullanımı ve serumda CaxP değerlerinin artması ile ilişkilidir (55). Son verilere göre Sevelamer gibi Ca içermeyen P bağlayıcılarının kullanımı ile günlük Ca alımını kısıtlamak HD hastalarında koroner arter ve aort kalsifikasyonu progresyon hızını biraz azaltmaktadır (104,116). Bu çalışmada hemodiyaliz grubunun Ca'lı P bağlayıcı kullanımı varlığı prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Fakat kalsifikasyonlar açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Liu Y. Ve ark. yaptıkları çalışmada serum albumin düzeyi $>3,6$ mg/dl, CRP <10 mg/L, interleukin-6 $<3,09$ pg/ml olan hastalar alınarak malnütrisyon ve inflamasyon olmadığı kabul edilen 823 diyaliz hastadan 159 hastanın kardiyovasküler nedenlerle öldüğünü tespit etmişler. Ortalama serum kolesterol değerleri bazal değerden düşük olarak saptanmıştır (117). Bu çalışmada hemodiyaliz grubunun LDL, HDL ortalamaları prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Diyaliz tedavisine başlayan hastalarda %40 oranında koroner arter hastalığı ve %85 oranında SVH ve SV fonksiyonunda bozulma saptanmıştır(118). Levin A. ve ark.'nın 115 erkek ve 60 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada SVH'si kreatinin klirensi (CrCl) > 50 ml/dk olan grupta %26.7, CrCl 25-49 ml/dk olanlarda %30.8 , CrCl <25 ml/dk olan grupta %45.2 olarak tespit edilmiş (119). Tucker B. Ve ark.'nın 85 kişi ile yaptıkları benzer bir başka çalışmada SVH CrCl >30 ml/dk olan grupta %16, CrCl <30 ml/dk olan grupta %38 olarak saptanmıştır (120). Bu çalışmalar göstermektedir ki SVH KBY olan fakat diyaliz tedavisi almayan hastalarda da böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile paralel olarak yükselmektedir.

Bu çalışmada PTH dışında SVH'ne neden olabilecek hipertansiyon, koroner arter hastalığı, perikardiyal effüzyon, anemi, hipoalbuminemi, diyabet gibi patolojik durumların KBY'e eşlik etmemesine dikkat edildi. Hipervoleminin SVH üzerine etkisini diğer nedenlerden ayırmak için interdiyalitik kilo alımı > 3 kg olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu şekilde HD ve PD hastalarının kalp yapı ve fonksiyonları ekokardiyografi sonuçları karşılaştırılarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 54 prediyaliz ve 51 hemodiyaliz hastasının yaş, cinsiyet dağılımında anlamlı fark yoktu. PTH, P, Ca×P ortalamaları karşılaştırıldığında hemodiyaliz grubunun ortalamaları prediyaliz grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Fakat prediyaliz ve hemodiyaliz gruplarının EF ortalamaları, SVKİ ortalamaları, SVH ortalamaları, AV kalsifikasyonu ortalamaları, MV kalsifikasyonu ortalamaları, MA kalsifikasyonu ortalamaları, diyastolik disfonksiyon ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya başlarken beklentimiz hemodiyaliz hastalarında prediyaliz grubuna göre anlamlı SVKİ yüksekliği ve kardiyak kalsifikasyon bulmaktı ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. KBY'de SVH oluşumuna neden olan etkenleri dışlayarak sadece PTH'm ve CaxP yüksekliğinin yol açtığı SVH nedenlerini inceledik ve iki grup arasında neredeyse aynı oranda [22(%40) prediyaliz, 22 (%43) hemodiyaliz] hastada SVH tespit ettik. Bu sonuçlara dayanarak çalışmada KBY'de oluşan SHPT'deki PTH ve CaxP yüksekliği ile bu iki hasta grubunda SVH gelişimi ve SV fonksiyon bozuklukları arasında paralellik bulamadık.

KBY'li hastalarda görülen yüksek kardiyovasküler mortalite, hem prediyaliz hem de hemodiyaliz hastalarının düzenli ekokardiyografi takipleri yapılmasını gerekli kılmaktadır. Çalışmada bulduğumuz gibi her iki grup hastada da sekonder hiperparatiroidi dışında SVH'ne neden olan başka nedenlerde araştırılmalıdır.

KBY'de ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturan kardiyak fonksiyon bozuklukları çok faktörlü bir gelişim göstermektedir. Bu faktörlerin her birinin tek tek araştırılması yerine hastaların tanı konduktan hemen sonra ve periyodik aralıklarla ekokardiyografik incelemeye alınması, kardiyak patolojilerin daha erken tespitine ve önlemlerin daha çabuk alınmasına katkıda bulunacak ve sonuç olarak hastaların yaşam süreleri ve kaliteleri yükseltilmiş olacaktır.

SONUÇ

Sol ventrikül hipertrofisi kronik böbrek hastalıklarında sık karşılaşılan bir durumdur. Yapılan çalışmalarda hasta morbitite ve mortalitesinin yaklaşık yarısının kardiyovasküler sebeplerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbitite nedenleri çok faktörlüdür. Hem geleneksel risk etkenleri; sigara kullanma, dislipidemi, hipertansiyon, şeker hastalığı, pozitif aile öyküsü, hem de üremiye özgü risk etkenleri; anemi, hiperparatiroidizm, üremik toksinler, uzun dönem sıvı yüklenmesi, malnütrisyon KBY hastalarında kalp hastalığı oluşumu ve gelişimine katkı sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızda da literatürlerdeki sonuçlara benzer şekilde SVH bulundu. Ancak hemodiyaliz ve prediyaliz hasta grupları arasında SVH, kapak kalsifikasyonu, diyastolik disfonksiyon, ejeksiyon fraksiyonu değerlerinde anlamlı fark saptamadık. Fakat prediyaliz grubunda 22(%40), hemodiyaliz grubunda 22 (%43) hastada SVH tespit edildi. Bu çalışmada sadece Gafter U. ve arkadaşlarının aşikar kardiyak patolojisi olmayan kronik hemodiyaliz hastalarında PTH tek başına SVH ve sol ventrikül fonksiyonlarına fazla etkisi olmadığını gösterdiği çalışmaya benzer fakat diğer çalışmalardan farklı bir sonuç elde edildi (121).

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında prediyaliz hastalarına göre anlamlı SVH'i ve kalsifikasyon saptamayı bekliyorduk. Fakat hemodiyaliz ve prediyaliz hasta grupları arasında anlamlı fark saptamadık. Fakat prediyaliz grubunda 22(%40), hemodiyaliz grubunda 22 (%43) hastada SVH; PD'de 3 (%5.55), HD'de 6 (%11.76) hastada AV ve MV kalsifikasyon; PD'de 4 (%7.4), HD'de 9(%17.64) MA kalsifikasyon; PD'de 19 (%35.18), HD'de 15 (% 29,41) diyastolik disfonksiyon tespit edildi. PTH yüksekliği ile SVH ve sol ventrikül fonksiyonları arasında paralellik olmadığı görüldü. Önemli risk faktörlerinin azalması ve tedavi aracılığıyla, 1980'den 2000'li yıllara doğru koroner arter hastalıklarından ölüm oranı %40'dan fazla düşüş göstermiştir. Buna karşılık aynı düşüş KBY hastalarında gözlenememiştir (81,82). KBY'li hastaların yaklaşık yarısının mortalitesinin sorumlusu kardiyovasküler hastalık olduğu da düşünülünce hem prediyaliz hem de hemodiyaliz hastalarının düzenli ekokardiyografi takipleri yapılmalı ve gereğinde erken tedavi başlanmalı, KBY hastalarında SVH'ne neden olan başka nedenlerde araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Foley RN, Parfey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial Change in Ecocardiographic Parameters and Cardiac Failure in End-Stage Renal Disease. J Am Soc Nefrol 11:912-916, 2000.
- 2- 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
- 3- Foley RN, Parfey PS, Harnett JD, Murray DC, Barre PE: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int 49:88-96, 1996
- 4- Bro S. How abnormal calcium, phosphate, and parathyroid hormone relate to cardiovascular disease. Nephrol Nursing J 2003; 30: 275-281
- 5- Smogorzewski M. Papathyroid hormone cronic renal failure and myocardium. Mineral and Electrolyte Metabolism 1995,21:55-62
- 6- Zhang YB, Smogorzewski M, Ni Z, Massry SG. Alterend cytosolic calsium homeostasis in rat myocytes in chronic renal failure. Kidney International 1994;45:1113-9
- 7- Beşbaş n, Saatçi Ü, Özkutlu S, Bakkaloğlu A, Söylemezoğlu O, Özen S. Effects of secondary hyperparatiroidism on cardiac function in pediatric patients on haemodialysis. Turk J Pediatr 1995;37:299-304
- 8- Salgueira M, Del Toro N, Moreno-Alba R, Jimenez E, Arreste N, Palma A, Vascular calcification in the uremic patient: a cardiovascular risk. Kidney Int 2003; 63 (Supl 85): 119-121.
- 9- Bonisch S, Hüge LU, Amann K, Ritz E. Effect of PTH and ANG II on cardiac fibroblast in vitro. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 616A
- 10- Rostand SG. Coronary heart disease in chronic renal insufficiency: Some management considerations. J An Soc Nephrol 2000; 11: 1948-1956
- 11- Mall G, Huther W, Scheinder J, Lundin P, Ritz E: Diffuze intramyocardial fibrosis in uramic patients. Nephrol Dial Transplant 5:39-44,1990
- 12- Arnaud CD. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. In JB Wyngaardeen, LH Smith Jr.(eds). Cecil Textbook of Medicine. 17 th ed. WB Saunders Comp., Philadelphia, 1985:1431-51.

- 13- Stewart AF, Broadus AE. Mineral metabolism. In Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds.). *Endocrinology and Metabolism*. 2 nd ed. McGraw-Hill Book Comp., New York, 1987, pp 1317-453.
- 14- Firek AF, Cutler RE, Hammond PG. Parathyroid hormone metabolism and renal failure. *Dial Transplant* 1987; 16: 199-200.
- 15- Klein RF, Nissenson RA. Parathyroid hormone assays, In Nissenson AR, Fine RN (eds.) *Dialysis Therapy*. 1st ed. Hanley and Belfus Inc., Philadelphia, 1986, pp 192-5.
- 16- Lopez-Hilker S, Duso AS, Rapp NS, et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 28: F432-F437.
- 17- Aparicio M, Combe C, Lafage MH, et al. In advanced renal failure dietary phosphate restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol. *Nephron* 1993; 63: 122-123.
- 18- Au WYW, Raisz LG. Restoration of parathyroid responsiveness in vitamin D-deficient rats by parenteral calcium or dietary lactose. *J Clin Invest* 1967; 46: 1572.
- 19- Talmage RV, Kraitz RW, Buchanan GD. Effect of parathyroid extract and phosphate salts on renal calcium and phosphate excretion after parathyroidectomy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955; 88: 600.
- 20- Ney RL, Kelly G, Bartter FC. Actions of vitamin D independent of the parathyroid glands. *Endocrinology* 1968; 82: 760-762.
- 21- Reiss E, Canterbury JM. Genesis of hyperparathyroidism. *Am J Med* 1971; 50:679-85.
- 22- Massry SG, Coburn JW, Mordecai M et al. Secondary Hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969; 124: 431-41.
- 23- Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Intern Med* 1969; 123: 543-53.
- 24- Silver J, Naveh-Marry T, Mather H, et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78: 1296-1301.
- 25- Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 663-679.

- 26- Reiss E, Canterbury MJ, Bercowitz MA et al. The role of phosphate in the secretion of PTH in man. *J Clin Invest.* 1970; 49: 2146-49.
- 27- Bikle DD. Vitamin D. In SB Wyngaarden, LH Smith Jr (eds). *Cecil Textbook of Medicine.* 17th ed. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1985, pp 1423-5.
- 28- Bordier P, Zingraff J, Gueris J et al. The effect of 1 alpha (OH)D₃ and 1 alpha, 25 (OH)₂ D₃ on the bone in patients with renal osteodystrophy. *Am J Med* 1978; 64: 101-7.
- 29- De Luca H. Vitamin D endocrinology. *Ann Intern Med* 1976; 85: 367-77.
- 30- Slatopolsky E. Renal osteodystrophy. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds). *Cecil Textbook of Medicine.* 17 th ed.. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1985. pp 1453-6.
- 31- Llach F, Coburn JW, Brickman AS et al. Acute actions of 1,25-dihydroxycholecalciferol in normal man: Effect on calcium and parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 1054-60.
- 32- Chertow BS, Baylink DJ, Wergedal JE et al. Decrease in serum immunoreactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone secretion in vitro by 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J Clin Invest* 1975; 56: 668-78.
- 33- Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136-42.
- 34- Coburn JW, Slatopolsky E. Vitamin D, parathyroid hormone and renal osteodystrophy. In Brenner BM, Rector FC (eds). *The Kidney* 3 rd ed. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1986, pp. 1657-729.
- 35- Tessitore N, Lund B, Sorensen OH. Vitamin D metabolites in patients with early renal failure: Effects of dietary phosphate restriction and calcium supplementation. *Kidney Int* 1983; 24: 104.
- 36- Habener JF, Potts JT. Relative effectiveness of magnesium and calcium on the secretion and biosynthesis of parathyroid hormone in vitro. *Endocrinology* 1976; 98: 197-202
- 37- Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, et al. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to the chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 172-9.

- 38- Llach F, Massry SG, Singer FR. Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 339-45.
- 39- Goodman WG, Coburn JW. Differential diagnosis of renal osteodystrophy. In Nissenson AR, Fine RN (eds). *Dialysis Therapy*. 1 st ed, Hanley and Belfus Inc., Philadelphia, 1986, pp 178-81.
- 40- Varghese Z, Scoble JE, Chan MK et al. Parathyroid hormone as a causative factor of primary non-function in renal transplants. *Br Med J* 1988; 296: 393.
- 41- Mennes P, Rosenbaum R, Martin K, Slatopolsky E. Hypomagnesemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1978; 88: 206-9.
- 42- Coburn JW; Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969; 124:302-12.
- 43- Ginsburg DS, Kaplan EL, Katz AI. Hypercalcemia after oral calcium carbonate therapy in patients on chronic hemodialysis. *Lancet* 1973; 1:1271-4.
- 44- Hodsman AB. Use of vitamin D sterols in the management of renal osteodystrophy. In Nissenson AR, Fine RN (eds). *Dialysis Therapy*. 1 st ed. Hanley and Belfus Inc., Philadelphia, 1986 pp 183-8.
- 45- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 2):S54-S57.
- 46- Alfrey AC. Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure. *Ther Drug Monit* 1993;15(6):593-597.
- 47- Burke SK, Amin NS, Incerti C, et al. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a phosphate-binding polymer, does not alter the pharmacokinetics of two commonly used antihypertensives in healthy volunteers. *Clin Pharmacol* 2001; 41(2): 199-205.
- 48- Maung HM, Elangovan L, Frazao JM, Bower JD, Kelley BJ, Acchiardo SR. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1-hydroxyvitamin D) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A sequential comparison. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 532-543.
- 49- Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833.
- 50- - Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C et al.

Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: Role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-2040.

51- Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphataemia-a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2085-2087.

52- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum P, CaxP product and parathyroid hormone with cardiac mortality in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-2138.

53- Goodman WG. Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 1): 14-18.

54- Hsu CH. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 641-649.

55- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Eng J Med* 2000; 342: 1478-1483.

56- Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC, Electrone beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 394-401.

57- Young E, Satayathum S, Saito A et al. Predictors and consequences of serum calcium concentration in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 4):678.

58- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021

59- Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56:383-392.

60- Mall G, Rambauser M, Neumeister A et al. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia-implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804-811.

61- Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG. Intact parathyroid hormone (PTH) is directly related to mortality in hemodialysis. Abstract Poster Session: PTH. American Society of Nephrology Conference, Toronto 2000.

62- 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.

- 63- Covic A, Goldsmith DJ, Georgescu G, Venning MC, Ackrill P. Echocardiographic findings in the longterm long-hour hemodialysis patients. Clin Nephrol 1996; 45: 104-110.
- 64- Savage T, Giles M, Tomson CV, Raine AEG. Gender differences in mediators of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. Clin Nephrol 1998; 49: 107-112.
- 65- Grossman W. Cardiac hypertrophy. Usefull adaptation or pathological process? Am J Med 1980; 69: 576-584.
- 66- Katz AM. The cardiomyopathy of overload: An unnatural growth response in the hypertrohied heart. Ann Intern Med 1994; 121:262-371.
- 67- Hofman JI. Transmural myocardial perfusion. Prog Cardiovasc Dis 1987; 29: 429-464.
- 68- Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Circ Res 1991; 69: 107-115.
- 69- Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1486-1490.
- 70- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre P. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. Kidney Int 1996; 49: 1379-1385.
- 71- London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance and wave reflection in end stage renal disease. Circulation 1994; 90: 2786-2796.
- 72- Hüting J, Kramer W, Reitinger J, Kuhn K, Wizemann V, Schütterle G. Cardiac structure and function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: in usence of blood purification and hypercirculation. Am Heart J 1990; 119: 334-352.
- 73- Low I, Grutzmacher P, Bergmann M, Schoeppe W. Echocardiographic findings in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin. Clin Nephrol 1989; 31: 26-30.
- 74- Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KA, Coles GA, Williams JD. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. Lancet 1990; 335: 614
- 75- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality end stage renal disease. J Am Soc

Nephrol 1996; 7: 728-736.

76- Nagashima M, Hashimoto K, Shinsato T, Ashido K, Kobayashi M, Yamashita H et al. Marked improvement of left ventricular function after parathyroidectomy in a hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 67(3): 269-272

77- Amann K, Törnig J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uremia Evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043-2048.

78- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458.

79- Levi D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1987; 59:956-960.

80- ESH-ESC 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines 2007; *J Hypertension* 25: 1105-1187, 2007

81- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356:2388-2398

82- Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2034-47

83- Massry SG. Parathyroid hormone as a uremic toxin In; Massry SG, Glassock R.I. Eds. Text book of nephrology. Baltimore. Williams and Wilkins 1989:1126-44

84- Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patient with end stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 931-936.

85- Meeus F, Kourilsky O, Guarin AP, Gaudry C, Marchais SJ, London GM. *Kidney Int* 58;76:140-147,2000

86- Uhling K, Levey AS, Sarnak MJ. *Seminars in Dialysis*:16:2:118-127,2003

87- 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

- 88- Amann K, Ritz E, Wiest G et al. A role parathyroid hormone efor the activation of cardiac fibroblasts in uremia. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1814-19
- 89- Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Cardiovascular Research 1998; 37: 34-41.
- 90- Ergün I, Aylı MD, Atılgan KG, Yüksel C, Abaylı E, Kayataş M, Canbakan B: The effect of parathormone on left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patient. Official journal of the turkish society of nephrology 2003;12(1)34-37
- 91- Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. PTH and LVH. Eur Heart J 2003;24:2054-2060
- 92- Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. SerumPTH levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. Eur J Cardiovasc prev Rehabil 2004;11:69-74
- 93- Kyu Ha S, Park HS, Kim SJ, Park CH, Kim DS, Kim HS. Prevalence and patterns of left ventricular hypertrophy in patients with predialysis chronic renal failure. J Korean Med Sci 1998; 13: 488-494.
- 94- London GM, Vernejoul MC, Fabiani F. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. Kidney Int 1987; 32:900-7
- 95- Strozecki P, Adamowicz A, Nartowicz E, Odrowaz-Sypniewska G, Włodarczyk Z, Manitius J. Parathormon, calcium phosphorus and left ventricular structure and function in normotensive hemodialysis patients. Renal Failure 2001; 23(1): 115-126
- 96- Young EW, Akiba T, Albert JM, Et all. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the DOPPS. Am J Kidney Dis 2004;44:34-38
- 97- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum P levels and mortality risk among people with CKD. J Am Soc Nephrol 2005;16:520-28
- 98- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial Media Calcification in end-stage renal disease: impact on al-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1731-40
- 99- Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphatemia with hemodynamic disturbances in end stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2178-2183

- 100- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end stage renal disease: Hemodynamic factors . *Kidney Int* 1993; 43 (suppl 41): S42-S49.
- 101- Zuccheli P, Santoro A. Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 173-178
- 102- Drueke TB. A clinical approach to the uraemic patient with extraskeletal calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:37-42
- 103- Southwood RL, Mueller BA, Copley JB. Soft tissue calcification in renal failure. *DICP* 1990; 24: 855-859
- 104- Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 :245-252, 2002
- 105- Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond AS: Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 86:403-424, 1997
- 106- Christian RC, Fitzpatrick LA. Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:443-448
- 107- Eifinger F, Querfeld U, et al. Coronary artery calcification in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001;15:1892-94
- 108- Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CFR not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:1024-1030
- 109- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. *Nephrol. Dial. Transplant*;2002;17:1713
- 110- Pannier B , Guerin AP; Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries prognostic significance for end –stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005;45:592-596
- 111- Hüting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994; 105: 383-388
- 112- Akmal M, Barndt RR, Ansari A, Mohler JG, Massry SG. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy . *Kidney Int* 1995; 47: 158-163.

- 113- Raggi P, Boulay A, Chasen-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow MG. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end stage renal disease and cardiovascular disease? *Am Coll of Cardiol* 2002; 20: 695-701
- 114- Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:159
- 115- Lowrie EG, Lew NL. Death risks in hemodialysis patients: The predicting value of commonly measured variables and the evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 5: 458-482.64
- 116- Braun J, Asmus HG, Holzer H, et al. Long term comparison of a calcium free P binder and Ca carbonate-phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol* 2004;62:104-115
- 117- Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patient: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 291;451:451-459, 2004
- 118- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47:86-193
- 119- Levin A, Singer J, Thomson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent LVH in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J kidney Dis.* 1996;27:347-354
- 120- Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraishingham RC, Raine AE, Baker LR. LVH and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:724-728
- 121- 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;41:30-33