

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA SERUM FOSFOR SEVİYELERİNE GÖRE DİYALİZ ÖZELLİKLERİNİN VE KALPTEKİ YAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: 3 YILLIK TAKİP

*Gülbin SEYMAN ÇETİNKAYA, *Dilek SOYSAL, **Kazım ÇETİNKAYA,
*Nihal KAVAKLI CENGİZ, ***Gülçin SEYMAN ÖZDEMİR,
*Tuba EMÜROĞLU, ***Leyla ASLAN

*İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Dahiliye Kliniği
**Bornova Devlet Hastanesi Aile Hekimliği, 2. Dahiliye Kliniği
***Bornova Devlet Hastanesi Aile Hekimliği, 3. Dahiliye Kliniği

ÖZET

Amaç: Hiperfosfateminin kardiyovasküler yapısal değişikliklere neden olduğunu gösteren çalışmalar doğrultusunda son dönem böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarımızda yüksek fosfor seviyelerinin kalpteki yapısal değişiklikler üzerine etkisini araştırdık.

Materyel ve Metod: 1999 yılından 2002 yılına kadar üç yıl boyunca takip edilen, yaş ortalaması 45 ± 11 yıl olan otuz hasta diyaliz öncesi değerlendirilen ortalama serum fosfor seviyelerine göre 5 mg/dl ve altındakiler normofosfatemik, 5 mg/dl üstündekiler hiperfosfatemik olmak üzere iki gruba ayrıldı ve hastaların metabolik ve diyalitik özelliklerinde oluşan değişikliklere göre ekokardiyografik bulguları incelendi.

Bulgular: Hiperfosfatemik grupta serum parathormon (PTH) seviyesi anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). Serum fosforunun serum albumin ve PTH ile pozitif ($r = 0.458$ ve $r = 0.419$, $p < 0.05$); serum PTH'nun sol atriyum çapı ile pozitif ($r = 0.469$, $p < 0.01$); Kt/V değerinin sol ventrikül diyastol sonu çapı ile negatif ($r = -0.488$, $p < 0.05$); diyaliz seansları arası kilo değişiminin sol ventrikül diyastol sonu çapı ile pozitif ($r = 0.449$, $p < 0.05$); haftalık diyaliz seans süresi ile sistolik kan basıncı, interventriküler septum ve sol ventrikül ortalama duvar kalınlığı arasında negatif, sırasıyla ($r = -0.467$, $r = -0.377$ ve $r = -0.427$; $p < 0.05$) korelasyonu saptandı.

Dirim 2005; 80 (4): 151-163

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Gülbin SEYMAN ÇETİNKAYA

Öykü Sokak No:18/15 35330 Balçova / İZMİR

Sonuç: Çalışmamızda yüksek serum fosfor seviyelerinin kalbin yapısal özellikleri ile ilişkisi gösterilemedi; ancak hiperfosfatemiye bağlı hiperparatiroidi ile volüm yükünün göstergesi sol atriyum çapı arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptandı. Ayrıca, volüm ve basınç yükünden etkilenen sol ventrikül diyastol sonu çapı ile, interventriküler septum ve sol ventrikül ortalama duvar kalınlıklarının sadece yeterli ve etkili yapılan diyalizden etkilendiği saptandı. Çalışmamızda etkin bir hemodiyalizin kardiyak komplikasyonların önlenmesini sağlayabileceği sonucuna vardık.

Anabtar Kelimeler: *Hemodiyaliz, parathormon, hiperfosfatemi*

Evaluation of the Cardiac Structural Alterations Related to Serum Phosphorus Levels and Dialytical Features in End Stage Renal Disease Patients: 3 Years Follow Up

ABSTRACT

Purpose: As recent data demonstrated that abnormalities in cardiovascular structures of SDBY patients are predicted by hyperphosphatemia, we examined the cardiac structural alterations associated with high serum phosphorus levels in SDBY patients on haemodialysis.

Materials and Methods: Thirty patients, 45±11 years of age with a mean predialytic serum phosphorus level of less than or equal to 5 mg/dl as normophosphatemic group and more than 5 mg/dl as hyperphosphatemic group were followed from 1999 to 2002 for three years. They were

monitored for the cardiac structural changes with respect to their metabolic and dialytic feature changes.

Results: Serum PTH levels were significantly high in hyperphosphataemic group ($p<0.01$). Serum phosphorus had a positive correlation with serum albumin and PTH ($r=0,458$ and $r=0,419$, $p<0,05$); serum PTH had a positive correlation with left atrium diameter ($r=0,469$, $p<0,01$); Kt/V had a negative and interdialytic body weight changes had a positive correlation with left ventricular end diastolic diameter ($r=-0,488$ and $r=0,449$, $p<0,05$) respectively; duration of weekly dialysis session had negative correlation with systolic blood pressure, interventricular septum thickness and left ventricular mean wall thickness ($r=-0,476$, $r=-0,377$ and $r=-0,427$, $p<0,05$) respectively .

Conclusion: Our study showed that high serum phosphorus levels were not associated with cardiac structural changes but hyperphosphatemia related hyperparathyroidism was associated with left atrium diameter which is an indicator for volume overload. On the other hand left ventricular end diastolic diameter, interventricular septum and left ventricular mean wall thickness, similarly effected by volume and pressure load, were only correlated with sufficient dialysis. Our conclusion is that effective haemodialysis can prevent cardiac complications.

Key Words: *Haemodialysis, parathormone, hyperphosphatemi*

Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), böbreğin renal ve extrarenal nedenlere bağlı kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz doku hasarı ile karakterize fonksiyonel yetersizliği sonucunda gelişen klinik tablodur (1).

Son dönem böbrek yetmezliğinde kardiyovasküler hastalıklar, morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. SDBY'li hastalarda, makrovasküler hastalık çok hızlı gelişir ve konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı, ani ölüm, stroke ve periferik arter hastalığına neden olur. Bu komplikasyonların en sık sebebi ateromatöz plaklara bağlı oklüziv lezyonlar ve büyük arterlerin dilatasyon ve hipertrofisiyle karakterize arterlerin sertleşmesidir (1, 2). Son çalışmalar, SDBY'li hastalarda, sürvinin kısalması ve kardiyovasküler ölüm oranının artmasının hastaların fosfat değerlerine bakılarak önceden tahmin edilebileceği yönündedir (3).

SDBY'li hastalarda serum fosfor ve kalsiyum dengesindeki bozukluk arter duvarında metastatik kalsifikasyonlarla beraber sekonder hiperparatiroidiye neden olmakta ve sonuçta kardiyovasküler yapıda ve fonksiyonda değişikliğe yol açmaktadır (1). Hiperfosfateminin eşlik ettiği yüksek mortalite oranının paratiroid hormondan bağımsız olduğu ve yüksek serum fosfor seviyeleri ile mortalite arasındaki ilişkiye ait mekanizmaların kesin olarak bilinmediği vurgulanmaktadır (3).

Bu çalışmanın amacı son 3 yıldır düzenli olarak hemodiyalize giren stabil SDBY'li

hastaların serum fosfor seviyesi ve diyalitik özellikleri ile kalpteki yapısal değişikliklerin arasındaki ilişkiyi araştırmak ve prognoz açısından değerlendirmektir.

MATERYEL VE METOD

Çalışma Protokolü ve Hasta Popülasyonu: Bu çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hemodiyaliz ünitesinde ESRD nedeniyle 1999, 2000 ve 2001 yıllarında düzenli olarak hemodiyaliz programında olan, yaş ortalaması $44,8 \pm 10,7$ (27–58) yıl, 16 kadın (%53), 14 erkek (%46) olmak üzere toplam 30 hasta alındı. 1999 yılında başlatılan çalışmamızda SDBY tanısı olan 70 hasta 3 yıl boyunca takip edildi. 3. yılın sonunda çalışma protokolüne uygun, ortalama fosfor seviyelerine göre normofosfatemik ve hiperfosfatemik kabul edilen toplam 30 hasta çalışma popülasyonumuzu oluşturdu. Retrospektif olarak bu 30 hasta tekrar değerlendirildi.

Hastalardan 60 yaş üzerindeki, miyokard infarktüsü, valvüler kalp hastalığı, serebral vasküler hastalığı, karotid arter stenozu, kalp yetmezliği, diabetes mellitusu saptanan veya öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların 1999, 2000 ve 2001 yıllarına ait biyokimyasal ve hemodinamik parametrelerinin ortalamaları hesaplanarak kaydedildikten sonra yıllık ortalamalarının ortalaması alındı. Hastalar serum fosfor seviyelerine göre iki gruba ayrıldı. Fosforu 5 mg/dL ve altında olan 15 hasta normofosfatemik birinci grubu, 5 mg/dL'nin üzerinde olan 15 hasta hiperfosfatemik ikinci grubu

oluşturdu (4).

Tüm hastalardan ayrıntılı öykü alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Vücut kitle indeksleri (VKİ) kilo/boyun metre cinsinden karesi (kg/m^2) formülü ile hesaplandı. Haftada 3 gün 4-5 saatlik düzenli hemodiyaliz programında olan hastalarımıza 1.2 gr/kg/gün proteinli diyet verildi. Diyet fosfattan fakir olarak düzenlendi, sıvı alımı sıkı takip edildi ve tüm hastaların düzenli olarak kalsiyum, demir ve aktif Vit D kullanması sağlandı (5). Hastalara ait tüm biyokimyasal ve hemodinamik tetkikler ile kardiyak ölçümler sabah saatlerinde ve hafta ortasındaki diyaliz seanslarından önce yapıldı, sonuçlar düzenli olarak kayıt edildi.

Hemodinamik ve Kardiyak Ölçümler:

Hastaların sistemik kan basıncı 15 dakika supin pozisyonunda kaldıktan sonra her iki koldan en az iki kez civalı sfingomanometre ile ölçüldü ve kaydedildi. Hipertansiyon tanısı WHO/ISH (6) kriterlerine göre koyuldu. Ortalama kan basıncı (MBP): $\text{DBP}+(\text{SBP}-\text{DBP})/3$ formülü ile hesaplandı.

Kalple ilgili ölçümler 2.5 MHz prob ile Vingmed CFM 725 marka M mode 2 boyutlu pulsed doppler ekokardiyograf kullanılarak kardiyoloji kliniklerinde yapıldı. M mode ölçümler ile sol ventrikül arka duvar kalınlığı (PWT), interventriküler septum kalınlığı (IVST), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol atrium çapı (LA), sol ventrikül ortalama duvar kalınlığı $[(\text{IVST}+\text{PWT})/2]$ ve sol ventrikül fonksiyonunu göstermek açısından ejeksiyon fraksiyonu (EF) elde edildi.

Hemodiyaliz Tekniği: Hastalar 1-1.5 m Ç Hemophan membranı ile üreden temizlenen plazma miktarının üre dağılım volümüne oranı (Kt/V)>1.2 (ortalama 1.39 ± 0.23) değerini sağlayacak ve vücut sıvı dengesini kontrol altında tutacak şekilde haftada 3 gün 4-5 saat/seans hemodiyalize alındı. 3 yıllık ortalama diyaliz süreleri 106 ± 44.5 (24-168) aydı. Hastaların takibi daima aynı ekip tarafından yapıldı.

Laboratuvar Teknikleri: Tüm hastalardan bir gecelik açlığı takiben venöz staz uygulamadan usulüne uygun biçimde alınan kan örneklerinde serum kalsiyum, fosfor ve plazma albümini Olympus marka ticari kit ile (İrlanda), Olympus 5200 otoanalizöründe direkt spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Kullanılan kite göre normal değerler serum kalsiyum için 8.1-10.4 mg/dl, fosfor için 2.6-5.0 mg/dl ve plazma albümin için 3.7-5.2 gr/dl idi. Parathormon (PTH) için kan örnekleri sabah 7.00-8.00 saatleri arasında toplandı. Serum 3000 rpm de 10 dakika süreli santrifüjle ayrıldıktan sonra immulite DPC marka kit ile (USA) radioimmünassay metodu ile çalışıldı. Kullanılan kite göre normal değerleri 10-73 pg/ml idi.

Çalışma öncesi tüm hastalardan yazılı onayları alındı.

İstatistik Yöntem: Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS Windows 9.1.3 (SPSS, Chicago, IL) versiyonu ile yapıldı. Kategorik bulgular sayı ve yüzde olarak, kantitatif bulgular $\text{mean}\pm\text{SD}$ şeklinde ifade edildi. Serum PTH değerlerinin hiperfosfatemili grupta sağa

çarpık dağılım göstermesi nedeniyle ortanca (median) değerleri esas alındı. Aynı parametrelere sahip gruplar için χ^2 , Man Whitney U ve Student t-testi, farklı parametrelere sahip grupların analizi için Spearman çift yönlü korelasyon analizi kullanıldı. $P<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Hiperfosfatemik ve normofosfatemik hastaların serum fosfor düzeyleri ile aralarında doğrusal bağlantı saptanan bağımsız değişkenler için serum fosfor düzeyini etkileyen multipl korelasyon katsayıları hesaplandı.

BULGULAR

Klinik özellikler tablo 1'de özetlenmiştir. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, sigara paket yılı, VKİ açısından fark saptanmadı. Normofosfatemik grupta SDBY tanısı ile ortalama takip süresinin ve buna bağlı olarak hemodiyalize giriş süresinin hiperfosfatemik gruba göre anlamlı olarak daha uzun olduğu gözlemlendi. Sırasıyla SDBY süresi (9.30 ± 3.63 'e karşı 5.73 ± 3.47 yıl, $p<0.01$), hemodiyaliz süresi (106 ± 44 'e karşı 68 ± 42 ay, $p<0.05$) saptandı. Haftalık hemodiyaliz seans süreleri hiperfosfatemik grup ve normofosfatemik grupta benzer olup anlamlı fark yoktu (14.2 ± 1.0 'e karşı 14.4 ± 1.3 saat/hafta, $p=0.54$). Normofosfatemik grupta Kt/V değeri hiperfosfatemik gruba göre anlamlı derecede olmasa da yüksek olmasına rağmen (1.50 ± 0.27 'ye karşı 1.28 ± 0.11 , $p=0.07$), Kt/V değerinin her iki grupta da istenilen düzeyde sağlandığı saptandı. Her iki grup arasında diyaliz seansları arası kilo değişimi (DSAKD) ve kuru ağırlık yönünden de fark

yoktu. Normofosfatemik grupta hiperfosfatemik gruba göre DSAKD (2.11 ± 0.69 'a karşı 2.30 ± 0.46 kg, $p=0.383$) ve kuru ağırlık (61.20 ± 14.07 'ye karşı 61.76 ± 9.76 kg, $p=0.901$) saptandı. Hiperfosfatemik grupta ortalama serum fosfor düzeyi 7.09 ± 1.14 mg/dl, normofosfatemik grupta ortalama serum fosfor düzeyi 3.71 ± 0.76 mg/dl idi ($p<0.001$). Her iki grubun serum kalsiyum değerleri arasında fark bulunamadı. Hiperfosfatemik grupta ortalama serum kalsiyum düzeyi 8.75 ± 1.10 mg/dl, normofosfatemik grupta ortalama serum kalsiyum düzeyi 9.20 ± 0.54 mg/dl idi ($p=0.172$). Hiperfosfatemik grupta normofosfatemik gruba göre kalsiyum fosfor çarpımı (kalsiyumxfosfor product) ve serum PTH düzeyi beklendiği şekilde yüksekti (sırasıyla 61.61 ± 12.30 'a karşı 34.77 ± 7.94 , $p<0.001$ ve 589.00 ± 391.26 'ya karşı 172.60 ± 82.56 pg/ml, $p<0.01$). Serum PTH değerlerinin hiperfosfatemik grupta sağa çarpık dağılımı göstermesi nedeniyle ortalama (mean) yerine ortanca (median) değerleri esas alındı. Her iki grup arasında serum albumin, total kolesterol ve trigliserid değerlerinde fark bulunmazken (tablo 1) serum HDL değeri hiperfosfatemik grupta normofosfatemik gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (32.47 ± 7.75 'e karşı 38.50 ± 4.66 mg/dl, $p<0.05$).

Tablo 2'de de görüldüğü gibi her iki grup arasında hipertansiyonun süresi, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları, kalp hızı, kardiyotorasik indeks, ejeksiyon fraksiyonu, sol atrium çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar

Tablo 1. Serum fosfat seviyesine göre gruplara ayrılan son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarımızın klinik özellikleri ve kan kimyaları

1999-2000-2001	Normofosfatemik grup (n:15)	Hiperfosfatemik grup (n:15)	P
Yaş (yıl)	48.13±9.10 (28-58)	41.47±10.18 (27-58)	0.069
Erkek (%)	46.7	46.7	1
VKİ (kg/m ²)	22.30 ± 5.17 (13.11-34.29)	23.32±3.36 (18.59±28.64)	0.525
Sigara (paket/yıl)	6.7±4.8	7.4±5.9	0.480
kt/V	1.50±0.27 (1.24-2.25)	1.28±0.11 (1.08-1.52)	0.07
Diyaliz seansları arası kilo değişimi (kg)	2.11±0.69 (0.94-3.44)	2.30±0.46 (1.53-3.11)	0.383
Kuru ağırlık (kg)	61.20±14.07 (31.50-82.39)	61.76±9.76 (40.51-74.86)	0.901
SDBY süresi (yıl)	9.30±3.63 (4-15)	5.73±3.47 (2-14)	0.010
Diyaliz süresi (ay)	106.00±44.54 (36-168)	68.00±42.22 (24-168)	0.023
Haftalık diyaliz saati	14.44±1.31 (11-15)	14.20±1.00 (11-15)	1.540
P+ (mg/dl)	3.71±0.76 (2.18-4.94)	7.09±1.14 (5.88-10.25)	0.000
Ca+2 (mg/dl)	9.20±0.54 (7.92-9.86)	8.75±1.10 (6.97-10.70)	0.172
PTH (pg/ml)	172.60±82.56 (69.66-367.33)	589.00±391.26 (36.71-1391)	0.003
Albümin (gr/dl)	3.95±0.29 (3.45-4.48)	4.12±0.18 (3.73-4.52)	0.060
T. Kolesterol (mg/dl)	169.04±19.11 (130.74-202.08)	161.73±51.88 (99.14-249.86)	0.613
HDL (mg/dl)	38.50±4.66 (29.20-45.78)	32.47±7.75 (20.25-43.76)	0.015
TG (mg/dl)	193.22±77.93 (115.16-416.16)	184.35±75.94 (83.58-369.00)	0.755
Hb (g/dl)	10.10±1.00 (9.40-11.20)	9.90±1.20 (9.20-11.10)	0.426

Kantitatif bulgular ortalama±SD, kategorik bulgular sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Serum PTH düzeylerinin sağa çarpık dağılım göstermesi nedeniyle ortanca değerleri esas alındı. Aynı parametreler gruplar arasında ², Mann Whitney U ve Student t testi ile analiz edildi. P<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi. VKI, Vücut kitle indeksi; SDBY, Kronik böbrek yetmezliği; P+, Fosfor; Ca+2, Kalsiyum; PTH, Paratroid hormon; HDL, Yüksek dansiteli lipoprotein; TG, Trigliserid; Hb, Hemoglobin.

kalınlığı, sol ventrikül ortalama duvar kalınlığı gibi ekokardiyografi bulgularında anlamlı fark saptanmadı. Serum fosfor düzeyinin, PTH, metabolik faktörler, hemodiyalize ait özellikler ve kalbe ait bulgularla çift yönlü korelasyon analizinde; serum fosforunun serum PTH'ü ile arasında anlamlı, orta derecede pozitif korelasyon ($r=0.419$, $p=0.021$), kalsiyum fosfor çarpımı ile arasında anlamlı, çok güçlü, pozitif korelasyon ($r=0.95$, $p=0.000$), plazma albumini ile arasında anlamlı, orta derecede, pozitif korelasyon ($r=0.45$, $p=0.011$), serum HDL kolesterol ile arasında anlamlı, orta derecede, negatif korelasyon ($r=-0.42$, $p=0.021$), Kt/V ile arasında anlamlı, güçlü, negatif korelasyon ($r=-0.60$, $p=0.000$) ve haftalık diyaliz seans süresi ile arasında anlamlı, güçlü, negatif korelasyon ($r=-0.64$, $p=0.000$) saptandı. Metabolik diğer faktörlerin ekokardiyografi ile değerlendirdiğimiz kalbin yapısal özelliklerinin ve hemodiyalize ait özelliklerin analizinde serum PTH ile sol atrium çapı arasında anlamlı, orta derecede, pozitif korelasyon ($r=0.46$, $p=0.009$), plazma albumin ile ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı, orta derecede, pozitif korelasyon ($r=0.42$, $p=0.020$), sol ventrikül diyastol sonu çapının Kt/V ile arasında anlamlı, orta derecede, negatif korelasyon ($r=-0.48$, $p=0.06$), diyaliz seansları arasında anlamlı, orta derecede, pozitif korelasyon ($r=0.44$, $p=0.013$), interventiküler septum kalınlığı ile haftalık diyaliz süresi arasında anlamlı, orta derecede, negatif korelasyon ($r=-0.37$, $p=0.040$), sol ventrikül ortalama duvar kalınlığının haftalık diyaliz seans süresi ile arasında

anlamlı, orta derecede negatif korelasyon ($r=-0.42$, $p=0.019$) saptandı. Hemodinamik değişkenlerden sistolik kan basıncının böbrek yetmezliğinin süresi, toplam diyaliz süresi ve haftalık diyaliz seansları süresi ile arasında anlamlı, orta derecede ve negatif korelasyonu saptandı (sırasıyla $r=-0.41$, $p=0.024$, $r=-0.38$, $p=0.038$ ve $r=-0.47$, $p=0.008$).

Çoklu doğrusal regresyon (multiple linear regression) analizinde serum fosforu ile aralarında doğrusal bağlantı saptanan bağımsız değişkenlerden kalsiyum fosfor çarpımı, PTH ve HDL kolesterolün serum ortalama fosfor düzeyindeki değişikliklerin %95'inden sorumlu olduğu saptandı ($R=0.97$, $R^2=0.94$, $p=0.000$).

TARTIŞMA

Yaşlılığın kardiyovasküler fonksiyon ve yapılarında oluşturabileceği değişiklikler, bu değişikliklerin böbrek yetmezliğinden sorumlu olabileceği ve yaşla serum fosfor seviyesinin ve PTH seviyesinin negatif korelasyonunun gösterilmiş olması nedeniyle bu çalışmaya 60 yaşın üzerindeki hastalar alınmadı (1, 5). Katabolizma hızlı değilse serum fosfor birikimi diyetle fazla miktarda alınmasına, diyalizde yetersiz eliminasyonuna, fosfat bağlayıcılarının düzensiz kullanılmasına ve hiperparatiroidizm nedeniyle kemiklerden mobilizasyonuna bağlı olabilir (7). Çalışmamızda kronik ve düzenli hemodiyaliz programında olmaları nedeniyle hastalarımıza 1.2 gr/kg/gün proteinli diyet verilerek nötral azot dengelerini korumaları sağlandı (5), böylece progresif böbrek yetmezliğine eşlik

Tablo 2. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarımızın hemodinamik ve kardiyovasküler özellikleri

Bulgular	Normofosfatemik (n:15)	Hiperfosfatemik (n:15)	P
HT süresi (yıl)	5.47±5.22 (0-15)	2.47±3.85 (0-10)	0.084
SBP (mmHg)	115.65±23.50 (76.50-150.50)	125.25±21.40 (94.48-176.10)	0.252
DBP (mmHg)	71.55±13.22 (50.20-88.83)	72.86±7.92 (56.37-82.73)	0.745
MBP (mmHg)	87.10±16.12 (58.97-108.44)	90.34±12.04 (70.30-113.85)	0.538
HR (/dk)	98.46±6.85 (89.33-114.80)	102.49±7.92 (95.33-121.00)	0.148
KTO	0.45±0.04 (0.37-0.51)	0.45±0.03 (0.38-0.51)	0.647
EF (%)	58.46±5.83 (46.66-68.66)	59.64±4.13 (49.00-66.66)	0.529
LA (cm)	3.12±0.49 (2.41-4.20)	3.14±0.48 (2.22-3.83)	0.906
LVESD (cm)	3.12±0.46 (2.38-3.93)	2.93±0.38 (2.05-3.62)	0.221
LVEDD (cm)	4.34±0.36 (3.80-5.00)	4.41±0.52 (3.72-5.56)	0.650
IVSD (cm)	1.13±0.89 (1.00-1.33)	1.21±0.20 (0.93-1.58)	0.182
PWT (cm)	1.08±0.11 (0.90-1.31)	1.18±0.25 (0.85-1.73)	0.212
LVMVT (cm)	1.11±0.09 (0.96-1.31)	1.19±0.21 (0.89-1.65)	0.196

HT, hipertansiyon; SBP, sistolik kan basıncı; DBP, diastolik kan basıncı; MBP, ortalama kan basıncı; HR, kalp hızı; KTO, kalp tepe oranı; EF, ejeksiyon fraksiyonu; LA, sol atrium; LVESD, sol ventrikül sistol sonu çapı; LVEDD, sol ventrikül diastol sonu çapı; IVSD, inter-ventriküler septum kalınlığı; PWT, arka duvar kalınlığı; LVMVT, sol ventrikül ortalama duvar kalınlığı.

eden protein kısıtlaması ile pekiştirilen mal-nütrisyon da önlenmiş oldu. Uyguladığımız bu diyetle tüm hastalarımızın ortalama 800–1200 mg fosfor aldıkları hesaplandı. Fosforun barsaklardan emilim oranının %40–80 arasında bireysel değişiklik göstermesi, fosforu uzaklaştırmaya çalışan yetmezlik halindeki böbreklerin ve hemodiyalizde kullanılan diyalizatin tablodan bağımsız çalışması normofosfatemik ve hiperfosfatemik iki grubun oluşmasının nedenlerinden birkaçı olabilir (5). Diyalizde kullanılan membranın yüzey alanı ve prediyalitik serum fosfor düzeyi diyalizle fosforun uzaklaştırılmasındaki önemli faktörlerdendir fakat diyalizde kullanılan membran tipinin bu olayda etkili olmadığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızda fosfat bağlayıcı ajan kullanımı yıllara göre değerlendirildiğinde kullanan hasta sayısı açısından arada fark olmadığı fakat, hiperfosfatemik gruptaki hastaların ilaç kullanmadaki uyumunun bozuk olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda iki grup arasında diyaliz seansları arası kilo değişiminde, kuru ağırlıkta, Kt/V oranında fark bulunmaması bir grubun diğer gruba göre zayıf diyaliz etkinliğinden bahsetmemizi önlemektedir. Hemodiyaliz seanslarının ve uygulanan diyetin düzenli ve iyi kontrollü olduğu göz önüne alınırsa, VKT'leri, diyaliz seansları arası kilo değişimi ve kuru ağırlıkları arasında fark olmayan ve Kt/V değeri diyaliz etkinliği yapıldığını gösteren her iki grup hastamızda hiperfosfatemik gelişmesinden fosfat bağlayıcıların düzensiz kullanımı ve sekonder hiperparatiroidiyi sorumlu tutmak yanlış olmayacaktır. Marchais ve arka-

daşları (1) diyetin, serum fosfor değeri ve diyaliz seansları arası kilo değişimi ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu durum aynı zamanda volüm yükü ile de ilişkilidir. Bilindiği gibi SDBY'li hastalarda yüksek kan basıncı sıklıkla volüm yüklenmesi ve overhidrasyona bağlı olarak gelişmektedir (2, 3, 9). Marchais'in çalışmasında belirtilen yüksek serum fosfor konsantrasyonlarının, diyaliz seansları arası artmış kilo değişimi ve yüksek kan basıncı seviyeleri ile korelasyonu, basitçe uyumsuz hastalardaki volüm fazlalığını akla getirmektedir (1).

Çalışmamızda sistolik kan basıncı ile haftalık diyaliz saati arasında negatif, Kt/V ile haftalık diyaliz saati arasında pozitif, Kt/V ile serum fosforu, diyaliz seansları arası kilo değişimi ve kuru ağırlık arasında negatif korelasyonun olması diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi sık yapılan ve süresi uzun tutulan diyalizin volüm yükünü azaltabileceğini, sonuçta sistemik kan basıncının da düşürülebileceğini göstermektedir (9). Çalışmamızda 1999 yılından 2001 yılına gelindiğinde antihipertansif kullanan hasta sayısındaki anlamlı azalma da (%47'den %13.3'e) uyguladığımız düzenli, sık ve süresi uzun tutulan (4–5 saat) diyalizin etkili olduğunu desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda arter duvarının akım ve basınç stresi gibi mekanik faktörlere maruz kalmasının arteriyel yeniden yapılanmaya (remodeling) neden olduğu gösterilmiştir. Kan akımında ve akım velositesindeki değişiklikler shear streste değişikliğe yol açmakta bu son durum da kan basıncındaki değişikliklere yansımaktadır (9, 10). Shear

stres ve pulsatil gerilim stresi ile endotel hücrelerinden endotelin (ET) yapımı artmaktadır (10). Wilkie'nin (11) çalışmasında AV fistülü olan hastalardaki ET düzeyi venöz katater kullanılan veya periton diyalizine giren hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim hastalarımızın çalışmaya alındıkları tarihte tamamının AV fistülü vardı ve en yenisi yaklaşık bir yıldır kullanılmaktaydı. Hipertansif hastalarımızın %16.6'sı hiperfosfatemik, %30'u normofosfatemikti. Hiperfosfatemik grupta kullanımında olan AV fistül süresinin normofosfatemik gruba göre anlamlı olarak kısa olmasının bu gruptaki hipertansiyon sıklığının düşük bulunmasında katkısı olabileceği düşünüldü. SDBY'li hastalarda volüm yüküyle ilgili olarak sıvı fazlalığı, AV fistüllerin varlığı dışında anemi de önem taşımaktadır (1, 9, 10). Aneminin ve AV fistülün özellikle sol ventrikülün dilatasyonundan sorumlu faktörler olduğu bilinmektedir (12). Hastalar anemi yönünden değerlendirildiğinde, gruplar arasında hemoglobin düzeyleri açısından farklılık gözlenmedi, fakat ortalama Hb düzeyinin 10 gr/dl civarında olması nedeniyle, sol ventrikülde saptanabilen yapısal değişiklikler üzerine aneminin de ek katkısının olabileceği düşünüldü. Parfrey (12) hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül dilatasyon oranını %28 saptamış ve KAH, hipervolemi, anemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda sol ventrikül dilatasyonu %10 oranında bulundu. Sol ventrikül dilatasyonu özellikle sol ventrikülün volüm yüklenmesi sonucu gelişmekte, normal duvar gerginliğinin sağlanması için de sol

ventrikül hipertrofisi ile kompanse edilmektedir (12). Anemi tedavisi için eritropoietin ve oral ya da intravenöz demir preparatları kullanıldı. Eritropoietin kullanma oranı 3 yıllık takip boyunca değişmedi ve sabit kaldı. Yüksek fosfor seviyesi ile Hb düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Serum fosforu ile pozitif korelasyon gösteren serum albümini hiperfosfatemik grupta normofosfatemik gruba göre anlamlılık değeri tartışmalı da olsa yüksek bulundu ($p=0.068$). Hemodiyaliz programındaki hastaların protein kaybının çok az olduğu gözönüne alınırsa, diyetin yetersiz protein içeriği ve düşük kalorili olması protein katabolizmasını artırır, bu durum kronik hemodiyaliz hastalarındaki malnutrisyon ve hipoproteinemiye açıklar (13). Takibimiz altındaki hastaların diyetleri sıkı kontrol altındaydı ve 35–40 kcal/kg/gün hesabı ile kalori açığı karşılanıyordu, hasta gruplarımızın her ikisinde de serum albümin seviyeleri normal sınırlardaydı. Bu sonuçlar hastalarımızın malnutrisyonda olmadığını bir göstergesi olarak kabul edildi.

Deneysel çalışmalar PTH'nun kalp kasında pozitif kronotrop ve inotrop etki gösterdiğini ve vasküler tonus üzerine etkili olduğunu belirtmektedir (1, 14, 15). PTH'nun akut infüzyonu damar düz kas hücrelerinden adenil siklaz enzimini aktive ederek vasküler relaksasyonla sonuçlanır. Hormona uzun süreli maruz kalınması reseptörlerin desensitizasyonuna yol açarak PTH'nun hipertansiyonun seyirindeki kalıcı etkilerini indükler (1, 14, 15). Yüksek fosfat konsantrasyonlarının yüksek serum PTH

konsantrasyonlarına eşlik ettiği hasta grubumuzda PTH düzeyinin sol atrium çapı ile korele olduğu saptandı. Hiperfosfatemi arterlerin medya tabakasında kalsifikasyona yol açarak damar duvarının hipertrofinde rol alabilir veya yüksek PTH seviyeleri ile fibroblastları uyarıp, damar düz kas hücrelerinde hipertrofidan ziyade interstisyel fibroze yol açabilir. PTH miyokard üzerinde de benzer etkisiyle intermiyokardiyositik fibrosis oluşturmaktadır (14). PTH'nun insülin sekresyonunu artırıcı etkisi de vardır ve insülin de bildiği gibi vasküler hipertrofinin güçlü bir indükleyicisidir (14). Özellikle hipertansiyon ve dilate kardiyomyopatielerde sol atriyum fonksiyonundaki anormallikleri ortaya çıkarmak için sol atriyum çapının iki boyutlu ekokardiyografide elle çizilen alan hesabından yararlanılmaktadır (16). Çalışmamızda bahsi geçen ekokardiyografik metod kullanılarak elde edilen sol atriyum çapları her iki grup hastada da normal sınırlarda bulundu, fakat artan çap ile PTH düzeyi arasında pozitif ilişki olması PTH'nun kardiyovasküler yapılar üzerindeki etkisini destekler nitelikteydi. Çalışmamızda üremik hastalar için bahsi geçen sol ventrikül hipertrofini destekleyen inter-ventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı ve sol ventrikül ortalama duvar kalınlığının normal sınırlarda olduğu gözlemlendi ve iki grup arasında fark yoktu. Diyabetik parametrelerle negatif korelasyonu gösterilen ve volüm yüküyle ilintili olan sol ventrikül diyastol sonu çapı (1, 8) ortalaması her iki hasta grubunda normal sınırlarda bulundu ve aralarında fark yoktu.

Çalışmamızdaki önemli bir nokta da hiperfosfatemik grupta serum HDL-kolesterol düzeyinin normofosfatemik gruba göre anlamlı olarak düşük bulunması, serum fosforu ile HDL-kolesterolü arasında olumsuz fakat orta derecede anlamlı korelasyonun saptanması ve HDL-kolesterolün de kalsiyum fosfor çarpımı, PTH gibi serum fosfor seviyesini etkilediği bilinen faktörlerle beraber serum fosfor düzeyindeki değişimin %95'inden sorumlu olduğunun saptanmasıydı.

Bergesio ve ark. (17) da kreatinin klerensinin 30 ml/dakikanın altına indiği üremik hastaların da apolipoprotein C III ve trigliserid düzeylerini yüksek, HDL-kolesterol düzeylerini düşük bulmuşlardır. İlerleyen böbrek yetmezliği ile birlikte yükselen serum kreatinin düzeylerinin trigliseridler ve apo CIII ile pozitif, HDL kolesterolü ile negatif korelasyonunu saptamışlardır. Bu hastalarda yüksek PTH düzeylerinin periferik dokulardaki lipolitik aktiviteyi azaltarak hipertrigliseridemiye neden olduğu bildirilmiştir (17). Bizim sonuçlarımızda son dönem böbrek yetmezliği için söz konusu edilen lipoproteinlerdeki değişim ile uyumludur. Bir diğer çalışma ise son dönem böbrek hastalarında hemodiyalizin aterosklerozu hızlandırdığını gösterirken serum HDL kolesterol düzeyini düşük, PTH düzeyini yüksek bulmuş, bu bulgunun ise diyalizin süresi ile ilintilendirdiği aortik kalsifikasyon oluşmasında bağımsız faktörler olduğunu saptamıştır (18). Aynı çalışmada HDL kolesterolün aterosklerozun erken fazında rolü olan faktörlerden biri olduğu, hiperparatiroidizmin aterosk-

lerozun geç fazında rolü olduğu ve hemodiyalizin bizzat kendisinin aterosklerozu hızlandırdığı vurgulanmıştır (18). Sonuç olarak çalışmamızda yüksek serum fosfor seviyelerinin kalbin yapısal özellikleri ile ilişkisi gösterilemedi. Ancak, hiperfosfatemiyeye bağlı hiperparatiroidi ile volüm yükünün göstergesi sol atriyum çapı arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Ayrıca, volüm ve basınç yükünden etkilenen sol ventrikül diyastol sonu çapı ile interventriküler septum ve sol ventrikül ortalama duvar kalınlıklarının sadece yeterli ve etkili yapılan diyaliz ile ilişkili olduğu saptandı. Çalışmamızda da görüldüğü gibi etkin bir hemodiyaliz kardiyak komplikasyonların önlenmesini sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphatemia with hemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2178-83.
2. Erten Y, Özdemir N, Uluçam M, Müderrisoğlu H, Sezer S. Hemodiyaliz hastalarında ekokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi. *Klinik Bilimler ve Doktor* 2000; 6: 16-19.
3. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calciumxphosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
4. Wallach J. *Interpretation of Diagnostic Tests*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 1992. p. 12.
5. Mucsi I, Hercz G. Control of serum phosphate in patients with renal failure-new approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2457-60.
6. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
7. Port FK. Fluid and electrolyte disorders in dialysis. In: Kokko JP and Tannen RL (eds). *Fluids and Electrolytes*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1990. p. 747-80.
8. Ross EA, Nissenson AR. Asit Baz ve Elektrolit Bozuklukları. In: Daugirdas JT, Ing Todd S. (eds). *Diyaliz El Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. İstanbul, 1997. p. 401-15.
9. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600-608.
10. Demuth K, Blacher J, Guerin AP, Benoit MO, Moatti N, Safar ME, London GM. Endothelin and cardiovascular remodeling in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 375-83.
11. Wilkie ME, Khandan-Nial N, Ghatei MA, Bloom SR, Rafteny MJ, Cunningham J. Does the arteriovenous fistula in chronic haemodialysis patients stimulate endothelin-1 release? *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1019-1021.
12. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in

chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277-85.

13. Jacobs C. Medical management of the dialysis patient In: Davison MA, Cameron SJ, Grünfeld PJ et al. (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* Oxford Medical Publication, Oxford: 1998; 3: 2089-2111.

14. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher CH, Nobokov A, Mall G, Ritz E. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043-2048.

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

16. Spenser KT, Mor-Avi V, Gorcsan IJ, DeMaria AN, Kimball TR, Monaghan MJ et al. Effects of aging on left atrial reservoir, conduit and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study. *Heart* 2001, 85: 272-277.

17. Bergesio F, Manzani G, Ciuti R, Serruto A, Benucci A, Frizzi V, Salvadori M. Lipids and apolipoprotein s change during the progression of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1992; 38(5): 264-270.

18. Kudoh Y, Iimuna O. Study on the atherosclerosis mechanism in chronic hemodialysis. *Jpn Circ J* 1987; 51: 631-641.