

KRONİK AMBULATUVAR PERİTON DİYALİZ
HASTALARINDA PERİFERAL ARTER
KALSİFİKASYONLARININ PLAZMA ALÜMİNYUM VE
PARATIROİD HORMON DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Nefroloji Uzmanlık Tezi

Dr. Taner ÇAMSARI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı - İZMİR

1995

T. 48290

İÇİNDEKİLER

Önsöz

Giriş ve Amaç

Genel Bilgiler

Gereç ve Yöntem

Sonuçlar

Tartışma

Özet

Kaynaklar

ÖNSÖZ

Nefroloji camiası içinde geçen yılların süresince, yetişmemde emeği geçen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri, Prof. Dr. Ergun Ertuđ, Prof. Dr. Bülent Erbay, Prof. Dr. Oktay Karatan'a, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hikmet Tanbođa'ya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başta Prof. Dr. A. Mithat Özer olmak üzere, Prof. Dr. Bedri Özen, King's College School of Medicine, Renal Unit Direktörü Dr. V. Parsons'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Taner ÇAMSARI

GİRİŞ

Periferal arter kalsifikasyonları diabetlilerde olduğu kadar kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda da sıklıkla görülen bir durumdur. Her iki hastalığın birlikte olduğu durumlarda kalsifikasyonlar kuşkusuz ki daha yoğun olmaktadır. Bu çalışmanın üç temel nedeni vardır. Birincisi, arteryel kalsifikasyonlar ile plazma magnezyum, kalsiyum, fosfat, kalsiyum - fosfat bağıntısı ve iPTH (immünreaktif parathormon) arasında bir bağıntı konusunda fikirbirliği olmamasıdır. İkinci neden, alüminyum arteryel kalsifikasyon oluşumunda bir rol oynamakta mıdır? bunu araştırmak, üçüncüsü ise; son dönem böbrek yetmezliği olan diabetli hastalar alt grubunda iPTH'nın patogenezdaki rolü üzerinde daha önce bir çalışma yapılmamış olmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Sürekli hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm nedenlerinden bir tanesidir (1,2,3,4) ayrıca böbrek transplant alıcılarında ölümlerin % 7.5 ila % 26 sıندان sorumludur (2,4, 5, 6). Bu oran birinci ölüm nedeni olan enfeksiyonlardan sonra ikincidir (5)

Üremide yumuşak doku kalsifikasyonları yaklaşık 100 yıldır iyi bilinen bir komplikasyondur. Ancak bunun önemli bir sorun haline gelmesi diyalizin yaygın ve düzenli bir tedavi içimi haline geldiği son 30 yıl içerisinde olmuştur (7). Bu konuya ilk kez dikkat çeken Virchow "kalsiyum metastazi" kavramını şöyle ortaya koymuştur; "Kemikten çözünen kalsiyum tuzları kan ile vücudun uzak yerlerine taşınmakta ve depolanmaktadır. Bu primer neoplastik dokulardan hücrelerin yayılmasına benzer bir süreçtir ve bu yüzden kalsiyum metastazları olarak adlandırılabilir (8).

Üremide, gerek lokal (distrofik) gerek sistemik (metastatik) faktörler kalsifikasyonların patogeneğinde değişen oranlarda rol oynamaktadır. Üremideki yumuşak doku kalsifikasyonlarının tipleri :

Klinikte görülme sıklığına göre yumuşak doku kalsifikasyonları aşağıdaki gibidir.

- 1) Arteryel kalsifikasyonlar.
- 2) Oküler kalsifikasyonlar
(Kornea ve Konjonktiva kalsifikasyonları)
- 3) Periartiküler kalsifikasyonlar
(Nodüller ve tümöral)
- 4) Deri ve Derialtı kalsifikasyonları
- 5) İç organ kalsifikasyonları

Biz burada çalışmamızın konusu olan arteryel kalsifikasyonlardan bahsetmek istiyoruz.

Üremili hastaların yaşamında diyaliz yapılmısa bile en sık olarak görülebilen komplikasyondur. Diyaliz öncesi dönemde yapılan bir araştırmada sekonder hiperparatiroidizmi olan 29 hastanın 18 tanesinde kalsifikasyon görülmüştür (9).

Kalsifikasyon süreci ekstremitelerde genellikle el ve ayak bileğinin hemen üzerinde veya palmar - plantar arkusta başlar. Bundan sonra yukarı yada aşağı yönde ilerler.

Radyolojik olarak 2 ana tip arteryel kalsifikasyon tanımlanmıştır.

a) Tunika intima üzerinde küçük, birbirinden ayrı ve yoğun gölgeler tarzında ateromatöz plaklar.

b) Tunika media üzerinde yaygın, daha az yoğun, pipo sapı tarzında kalsifikasyonlar ya da Mönckeberg arteriosklerozu.

Üremide görülen arterioskleroz hemen her zaman bu ikinci tip kalsifikasyondur. Yani tunika media ve internal elastik lamina üzerinde yerleşir. Bu durum üremiklerde kalsifikasyona bağlı iskemik bulguların belirgin radyolojik görünümüne rağmen olmamasını açıklar. Seyrek de olsa parmaklarda gelişebilecek nekrozun açıklanması ise başka etkenlerinde birlikte olmasıyla olanaklıdır. Bunlardan birincisi kalsifikasyonla birlikte veya tek başına intimal skleroz, aortada ateroskleroz ve primer hiperparatiroidizm. İkincisi ise diyabette olduğu gibi damarların çepeçevre kalsifikasyon nedeniyle elastikiyetini yitirmesi ve artan oksijen gereksinimine genişleme ile yanıt verme yeteneğinin kaybolmasıdır (10). Bu yüzden diabetik nefropati nedeniyle gelişen böbrek yetmezliğinde periferel vasküler hastalık çok yaygın ve şiddetli olmaktadır. Parmaklarda gelişen gangrenler özellikle ayak parmaklarında amputasyon gibi kaçınılmaz sonuçlara yol açabilmektedir (11).

Üremideki kalsifikasyonların bizim incelediğimiz ölçütlerle olan ilgisine literatür bilgileri ışığında bir yaklaşım yaparsak, kalsifikasyonların patogeneğinde paratiroid hormonun önemli bir etken olduğunu görmekteyiz (12).

Yumuşak doku kalsifikasyonları yaygın ve şiddetli olan hastalarda paratiroid bezlerinin belirgin derecede büyüdüğüne dair sayısız bildiri vardır. Ancak PTH kan düzeyleri ile kalsifikasyonlar arasında direk bir ilişki saptanamamıştır (13).

Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpılmasıyla elde edilen sabit değerinde periferel vasküler kalsifikasyonlar ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda saptanamamıştır (13, 14, 15).

Magnezyumun kalsifikasyonlar ile ilişkisine gelince, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda hipermağnezemi sık görülen bir bulgudur (13, 16, 17). Serum magnezyum düzeylerinin hücre içi magnezyum içeriğini tam olarak yansıtmadığı bilinen bir gerçektir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hipermağnezemi dokularda yetersiz magnezyum düzeyiyle birlikte giden bir durumdur (18, 19). Normalden düşük serum magnezyum düzeyleri arterlerin mediasındaki kalsifikasyon sürecini hızlandırır. Çünkü, magnezyum kalsifikasyon sürecinin güçlü bir engelleyicisidir (20,21). Meema ve arkadaşlarının son dönem böbrek yetmezlikli

hastalarda yaptığı "longitudinal" bir çalışmada hipermagnezeminin arteriyel kalsifikasyonları geciktirdiği gösterilmiştir (22)).

Alüminyumun diyaliz hastalarındaki önemi de son yıllarda ortaya konulmuştur. İlaveten yüksek dozlarda alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanılması, alüminyum sorununu yalnız hemodiyaliz hastalarının değil tüm böbrek yetmezliği olan hastaların bir sorunu haline koymuştur. Diyaliz hastalarında alüminyum birikiminin klinik sonuçları, nörolojik sendrom, alüminyuma bağlı kemik hastalığı ve anemidir (23). Bazı araştırmacılar alüminyumun, paratiroid hormon salınımını engelleyerek kemik dokuyu osteomalazi gelişimine duyarlı kıldığını, bazıları da alüminyumun kemik dokusuna olan etkisi nedeniyle serum kalsiyum düzeylerinin yükseldiğini bununda parathormon düzeylerini düşürdüğünü öne sürmektedirler (24). Her durumda alüminyumun kalsiyum metabolizmasıyla yakın ilişki içinde olduğu görülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Londra'da King's College School of Medicine Renal Unit (Dulwich Hospital) KAPD (Kronik Ambulatuvar Periton Diyalizi) bölümünün izlediği 48 kronik periton diyaliz hastası üzerinde yapılmıştır. Randomize olarak seçilen bu hastaların 20 tanesi diabete bağlı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olgusu olup, 28 tanesi diabetik olmayan olgulardı. Diabetli hastaların da 13 tanesi insüline bağımlı ve 7 tanesi insuline bağımlı olmayan diabet tanısı ile izlenmekte idi.

Hastaların 13'ü kadın, 35 tanesi ise erkekti. Yaş sınırları 18-75 arasında idi. Diabetli hastaların oranının bu denli yüksek olması diabete bağlı SPBY olgularının bu hastanede görece olarak yüksek oranda izlenmesi, ayrıca periton diyaliz tedavisinin diyabete bağlı SDBY tedavisinde daha tercih edilen bir yöntem olmasından kaynaklanmaktadır.

Hastaların el, ayak ve ayak bileği grafileri, Trimax T2 kasetlerdeki 3M Trimax XUD filmleri kullanılarak, X-Ray tüpünden 100 mm odak uzaklığında 0.6 fokal spot ile alındı. Ellerin standart postero-anterior grafileri distal ön kolu içine alacak şekilde 50 KVp 4 mAs expoşür faktörüyle çekildi.

Ayakların standart postero-anterior ve lateral grafileride ayak bileğini içine alacak şekilde 50 KVp, 5 mAS expoşür faktörü ile çekildi. Elde edilen radyografiler klasik yöntemle (magnifikasyon yöntemleri uygulanmadan) incelendi. Arteriyel kalsifikasyonun izole bir damar uzunluğu şeklinde ifadesi yerine kalsifikasyon gösteren damar uzunluğunun ekstremitelere boyutlarına göre düzeltilmesi yoluna gidilmiştir. Böylece iskelet yapısına ve boyutlarına göre oluşabilecek varyasyonlar ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Bunun için elde yada ayaktaki en uzun kalsifikasyon gösteren damar segmentinin boyu mm olarak ölçülmüş ve elde edilen uzunluk ayakta 1. metatarsal ve eldedede 2. metakarpal kemiğinin mm olarak boyuna bölünmüştür. Böylece elde edilen değere de "kalsifikasyon oranı" adı verilmiştir. Ayrıca gözle görülen kalsifikasyon yoğunluğu da +1 ila +3 arasında subjektif bir değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

Kalsiyum ve fosfatın serum konsantrasyonları "Multi-channel" bir otoanalizör ile (Technicon SMAC II, Bayer Diagnostics) standart yöntemler kullanılarak ölçülmüştür. Magnezyum, "Calmagite" boya bağlama yöntemiyle RAXT 1000 (Technicon) cihazında ölçülmüş ve performansı da uygun internal ve eksternal kalite kontrol yöntemleriyle denetlenmiştir (25).

Serum alüminyum düzeyleri grafit ocaklı atomik absorpsiyon spektroskopisi ile ölçülmüştür (Perkin-Elmer 5000 spectrophotometer with HGA 400). Kan alınması,

örneklerin işlemlere tabi tutulması sırasında Alüminyum ile kontaminasyonun engellenmesi için özel bir özen gösterilmiştir.

Cihazın analitik performansı "The Guilford Trace Element Quality Assessment" şemasına göre monitöre edilmiştir (26).

Plazma iPTH (immunoreaktif parathormon) düzeyleri "Nichols Institute" "allego" kiti kullanılarak tüm molekül immünoradyometrik yöntemle ölçülmüştür.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Ki-Kare ve Mann-Whitney U testleri ile yapılmıştır.

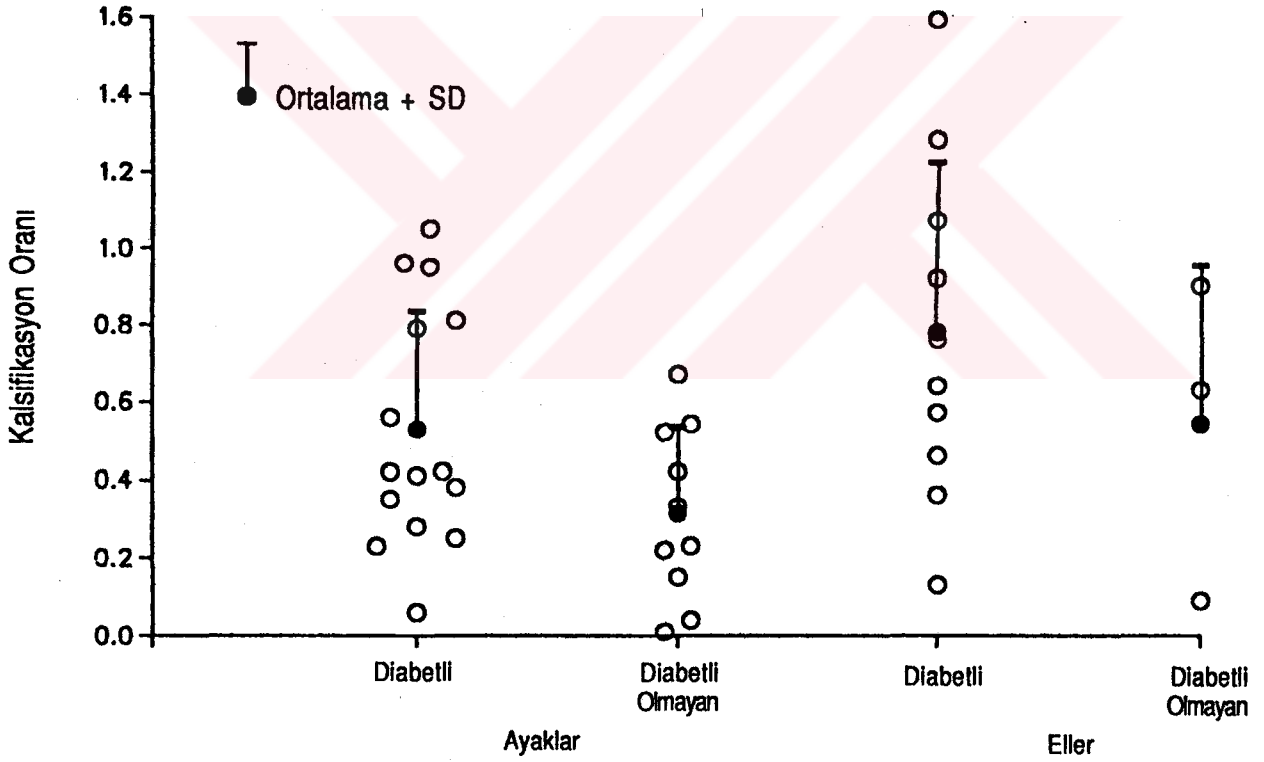


SONUÇLAR

Toplam 48 hastanın 25'inde periferel arteryel kalsifikasyon varlığı saptanmıştır.

Fotoğraflarda, el ve ayaklardaki arter kalsifikasyonlarının radyolojik görüntüleri izlenmektedir (Fotoğraf 1, 2, 3).

Gerek ellerde gerek ayaklardaki kalsifikasyon oranı diabetli hastalarda diabetli olmayanlara göre istatistiksel anlamı olacak düzeyde yüksek bulunmuştur. (Grafik 1)



Grafik 1 : Diabetli ve diabetli olmayan hastalarda el ve ayaklardaki kalsifikasyon oranları

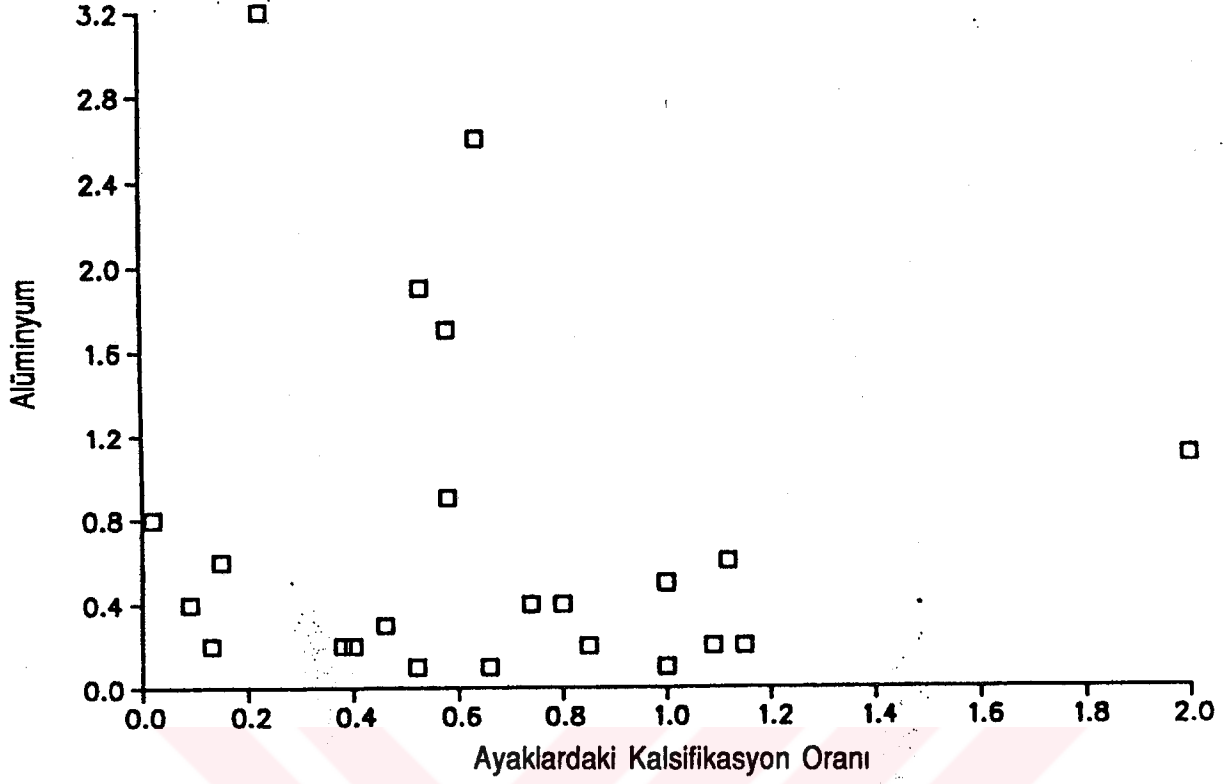
Diabetli olanlar ve olmayanlarda kalsifikasyon varlığı eller ve ayaklara göre aşağıdaki şekilde ortaya çıkmıştır. Her iki ekstremitede de diabetlilerde, kalsifikasyon diabetli olmayanlara göre daha çok ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 1).

	Eller	Ayaklar
Diabetli olanlar	10	15
Diabetli olmayanlar	3	10
Önem kontrolü	$P < 0.0001$	$P < 0.01$

Tablo : 1 Diabetli olanlar ve olmayanlarda kalsifikasyon varlığının karşılaştırılması

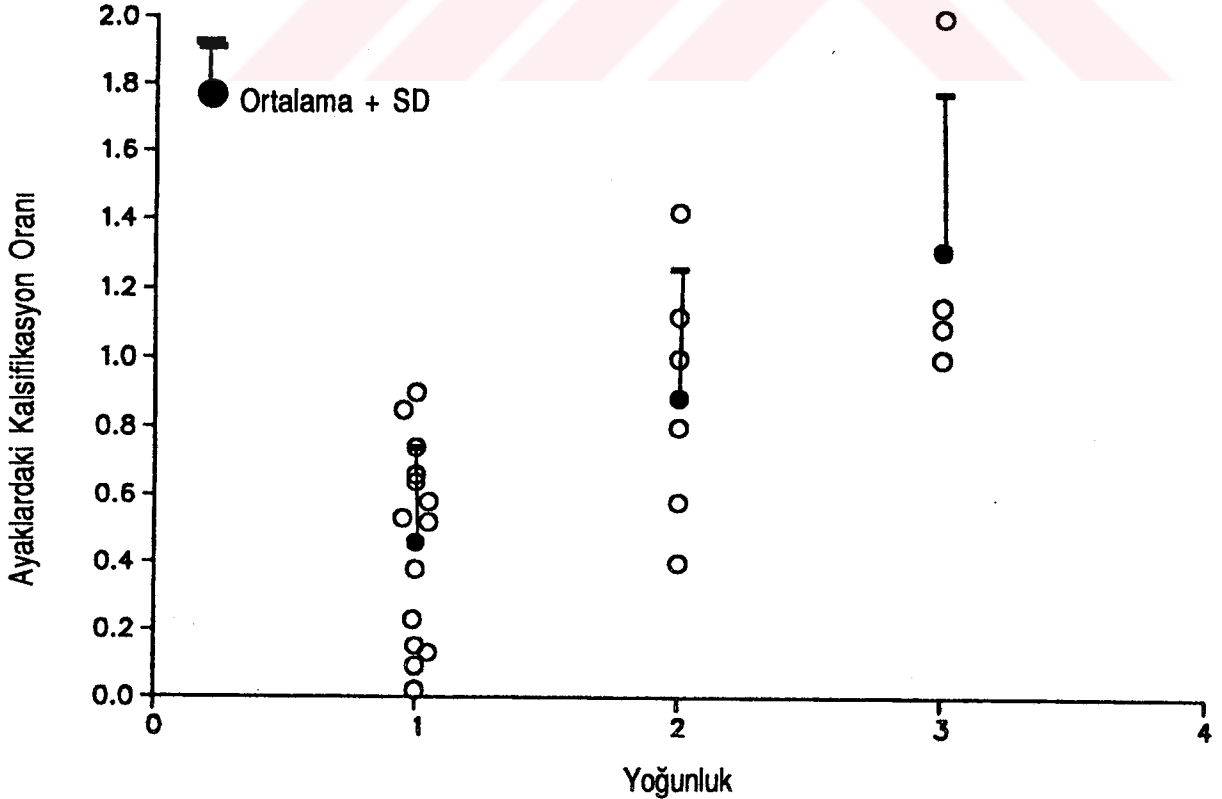
Kalsifikasyon oranı serum kalsiyum, fosfat, kalsiyum x fosfat çarpımı, alüminyum, magnezyum ve iPTH düzeyleri ile ayrı ayrı karşılaştırılmış ve hiçbirisinde anlamlı sonuç bulunamamıştır. Bu karşılaştırmalar "diabetli olanlar ve "diabetli olmayanlar" şeklinde alt gruplandırma yapıldıktan sonra gene yapılmış ve gene anlamsız sonuçlar elde edilmiştir.

Serum alüminyum düzeyleri ile ayaklardaki kalsifikasyon oranı arasındaki ilişki aşağıdaki grafikte görülmektedir (Grafik 2).



Grafik 2 : Alüminyum düzeyleri ile kalsifikasyon oranlarının karşılaştırılması

Subjektif bir parametre olan kalsifikasyon yoğunluğu ile kalsifikasyon oranı arasında ise çok anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$) (Grafik 3).



Grafik 3 : Kalsifikasyon yoğunluğu ile ayaklardaki kalsifikasyon oranları arasındaki ilişki



Fotoğraf 1 : Ayaktaki yoğun kalsifikasyonların radyolojik görünümü



Fotoğraf 2 : Ayak yan grafisindeki kalsifiye arter trasesi kolaylıkla izlenmektedir.



Fotoğraf 3 : Eldeki kalsifikasyonların radyolojik görünümü.

BULGULARIN TOPLU DÖKÜMÜ - I

Hasta	Yaş	Cinsiyeti	Tam	Al	Mg	Ca	PO ₄	Ca x PO ₄	PTH	Kalsifikasyon Oranı					Kalsifikasyon yoğunluğu	
										Sağ ayak	Sol ayak	Sağ El	Sol El	Ayaktarda	Ellerde	
1	70	K	Pyelonefrit	0.4	0.91	2.54	1.10	2.79	29.2	—	—	—	—	—	—	—
2	34	E	Diabetik Nefropati	0.4	1.31	2.63	1.59	4.18	123.4	0.73	0.80	0.33	0.13	++	+	+
3	25	E	Hipertansiyon	0.3	0.80	2.34	2.10	4.91	1970.5	—	—	—	—	—	—	—
4	78	K	Renal Parankim Hast.	0.9	1.02	2.53	1.14	2.88	90.5	—	—	—	—	—	—	—
5	69	K	Hipertansiyon	0.2	0.71	2.31	2.13	4.92	132.2	—	—	—	—	—	—	—
6	18	E	Herzoch - Schönlein Glomerulonefriti	3.2	1.23	2.44	1.73	4.22	158.6	—	—	—	—	—	—	—
7	70	K	ASKH, Periferik Vasküler Hast.	0.4	1.10	2.63	1.03	2.70	523.5	—	—	—	—	—	—	—
8	64	E	Polikistik Böbrek	0.3	0.96	2.17	1.33	2.88	125.4	—	—	—	—	—	—	—
9	62	E	Hafif Zincir Hastalığı	0.3	1.00	2.38	2.30	5.47	25.0	0.46	—	—	—	+	+	+
10	68	E	Hipertansiyon Serebrovasküler olay.	0.1	1.00	2.63	1.11	2.91	121.4	0.60	0.66	—	—	+	+	+
11	56	E	Diabetik Nefropati	0.2	1.00	2.54	1.72	4.36	<7	—	—	—	—	—	—	—
12	43	E	Diabetik Nefropati	0.2	0.93	2.43	1.19	2.89	49.6	1.00	1.15	0.92	1.00	+++	++	++
13	34	K	SLE	1.3	0.85	2.54	2.12	5.38	142.2	—	—	—	—	—	—	—
14	48	E	Hipertansiyon	0.6	1.17	2.34	2.49	5.82	68.54	—	—	—	—	—	—	—
15	54	E	Diabetik Nefropati	0.6	0.67	2.42	1.77	4.28	97.2	1.42	1.14	0.61	0.23	—	—	—
16	66	E	Hipertansiyon	0.1	0.97	2.38	0.94	2.23	288.3	—	—	—	—	—	—	—

BULGULARIN TOPLU DÖKÜMÜ - II

Hasta	Yaş	Cinsiyeti	Tanı	Al	Mg	Ca	PO ₄	Ca x PO ₄	PTH	Kalsifikasyon Oranı			Kalsifikasyon yoğunluğu		
										Sağ ayak	Sol ayak	Sağ EI	Sol EI	Ayaklarda	Ellerde
17	68	E	Diabetik Nefropati	0.2	0.90	2.30	1.21	2.78	161.9	0.40	0.33	0.06	0.06	++	+
18	68	E	Diabetik Nefropati	2.6	0.70	2.38	1.09	2.59	59.2	0.50	0.64	—	—	+	—
19	28	E	Diabetik Nefropati	0.1	1.05	2.36	1.29	3.04	28.9	0.84	1.00	—	—	++	—
20	70	E	Hipertansiyon Renal arter stenozu	0.8	1.05	2.52	2.15	5.41	25.8	—	—	—	—	—	—
21	74	E	Diabetik Nefropati	0.4	1.00	2.19	1.36	2.97	263.1	0.74	0.55	—	—	+	—
22	74	E	Membranöz Glomerulonefrit	0.1	0.94	2.54	0.86	2.18	59.9	—	—	—	—	—	—
23	75	E	Diabetik Nefropati	0.2	1.10	2.54	1.86	4.72	602.6	—	—	—	—	—	—
24	70	E	Diabetik Nefropati	1.1	1.42	2.54	1.36	3.45	20.2	1.81	2.00	0.16	0.41	+++	+
25	25	K	Kronik Glomerulonefrit	0.5	1.23	2.23	2.40	5.35	606.8	1.00	0.80	0.04	—	+++	+
26	67	E	Hipertansiyon	0.4	0.84	2.74	1.19	3.26	383.6	0.09	—	—	—	+	—
27	33	E	Diabetik Nefropati	1.8	2.14	3.00	2.17	6.51	288.6	—	—	—	—	—	—
28	64	E	Hipertansiyon	0.8	1.18	2.69	2.43	6.53	58.6	0.01	0.02	0.54	0.13	+	++
29	62	E	Polikistik Böbrek	0.3	0.79	2.57	1.71	4.39	31.0	—	—	—	—	—	—
30	58	E	Diabetik Nefropati	0.2	1.10	2.58	1.50	3.87	38.9	0.13	0.13	0.33	0.17	+	+
31	67	K	Obstrüktif Üropati	0.6	1.10	2.55	1.70	4.33	1493.3	0.15	0.15	—	—	+	—
32	67	K	Obstrüktif Üropati	0.5	1.00	2.09	1.26	2.63	229.2	—	—	—	—	—	—

BULGULARIN TOPLU DÖKÜMÜ - III

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Al	Mg	Ca	PO ₄	Ca x PO ₄	PTH	Kalsiyasyon Oranı			Kalsiyasyon yoğunluğu		
										Sağ ayak	Sol ayak	Sağ EI	Sol EI	Ayıklarda	Ellerde
33	42	K	Diabetik Nefropati	1.9	0.91	2.60	1.76	4.57	19.4	0.23	0.53	—	—	+	—
34	69	E	Diabetik Nefropati	0.6	1.12	2.51	1.16	2.91	15.9	0.78	1.12	0.38	0.46	++	++
35	63	E	Anajezik Nefropatisi	0.2	0.67	2.63	1.76	4.62	145.7	0.85	0.50	—	—	+	—
36	61	E	Polikistik Böbrek	0.2	0.91	2.16	2.12	4.57	250.0	0.38	0.70	—	—	+	—
37	51	E	Obstrüktif Üropati	0.9	1.43	2.31	2.48	5.72	153.0	0.50	0.58	0.42	0.42	++	++
38	36	E	Kronik Glomerulonefrit	0.4	0.87	2.29	2.09	4.78	1418.8	—	—	—	—	—	—
39	37	E	Kronik Glomerulonefrit	0.1	0.90	2.46	2.01	4.94	65.0	0.52	—	—	—	+	—
40	67	E	Amlidozis	3.2	0.73	3.01	1.26	3.79	28.4	0.23	—	—	—	+	—
41	63	E	Diabetik Nefropati	1.7	1.08	2.39	2.30	5.49	114.2	0.25	0.58	1.26	0.85	+	+++
42	52	K	Kronik Glomerulonefrit	0.8	1.24	2.84	1.51	4.36	149.5	—	—	—	—	—	—
43	49	K	Polikistik Böbrek	0.05	0.75	3.51	1.06	2.66	279.5	—	—	—	—	—	—
44	73	E	Nefrotik Sendrom	0.4	0.94	2.56	1.03	2.63	39.0	—	—	—	—	—	—
45	34	E	Diabetik Nefropati	0.2	1.10	2.37	1.10	2.60	78.0	0.90	0.72	0.20	0.50	+	+
46	57	K	Diabetik Nefropati	0.3	0.82	1.88	1.26	2.36	689.5	—	—	—	—	—	—
47	47	K	Kronik Glomerulonefrit	0.3	0.87	2.47	15.6	3.85	52.6	—	—	—	—	—	—
48	75	E	Diabetik Nefropati	0.2	0.73	2.34	2.67	6.24	332.3	1.09	0.50	0.61	0.51	+++	+++

TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği olan diabetli hastalarda (10,17,27,28) özellikle nöropatisi olanlarda (29) normal popülasyona göre daha genç yaşta ve daha sık olarak periferik arteriyel kalsifikasyonlar gelişmektedir. Her iki hastalığı birden olanlarda kalsifikasyon özellikle çok yoğun olabilmektedir (30, 31). Bunun gerçek nedenleri bilinemediği gibi kalsifikasyonun klinik önemi olup olmadığı da tartışmalı bir konudur (22,30,31,32).

Kalsiyum - fosfat bağıntısının önemli bir predispozan etken olduğuna ilişkin yayınlar vardır (10, 33, 34). Ancak son zamanlardaki çalışmalarda bununda önemli olmadığı ileri sürülmektedir (13, 16, 22). Biz de çalışmamızda kalsiyum - fosfat bağıntısı ile kalsifikasyon oranı arasında bir ilişki saptayamadık. Gros hiperkalsemi ve/veya hiperfosfatemi durumlarında kuşkusuz ki metastatik kalsifikasyonlar görülebilmektedir ancak bu mekanizmanın periferik arteriyel kalsifikasyon olgusuna önemli bir katkıda bulunmadığı söylenebilir.

Hipermagnezeminin son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda arteriyel kalsifikasyon gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (22). Biz çalışmamızda arteriyel kalsifikasyon gelişimi ile serum magnezyum düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulamadık. Hastalarımızın fosfat bağlayıcı olarak magnezyum tuzları kullanmasına karşın böyle bir ilişki yoktu. Ancak, hipermagnezeminin kalsifikasyon gelişimini geciktirdiğinin saptandığı Meema ve ark.nın çalışması, "longitudinal" bir çalışma idi, bizim çalışmamız ise "çapraz karşılaştırmalı" (cross-sectional) bir çalışmadır. Ayrıca kalsiyum - fosfat presipitasyonunun magnezyum tarafından geciktirildiğine ilişkin deneysel çalışmalar da vardır (35).

Alüminyum vitamin-D'ye dirençli osteomalazi oluşumuna ve defektif osteoblastik aktiviteye yol açabilen bir maddedir (36). Bu durum kalsiyum homeostazisinde değişikliklere yol açabilir ve sonuçta ektopik kalsifikasyonlar gelişebilir. Hastaların küçük bir kısmı hala alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar kullanmasına, önemli bir kısmı da yakın geçmişte bu ajanları kullanmasına karşın, biz serum alüminyum düzeyleri ile arteriyel kalsifikasyonlar arasında herhangi bir ilişki bulamadık.

Arteriyel kalsifikasyonun primer yerleşim yeri elastik fibrillerin protein yapısındaki nüvesi olan elastin'dir (37). Elastin kalsifikasyonunun sebebi değil ancak moleküler temeli, elektriksel bağlama yükünün nötralizasyonu esasına dayanır (38). Buna seçenek oluşturan bir başka teoriye göre (39) kartilaj ve kemikte kalsifikasyonun primer başlangıç yeri burada oluşan bir matriks vezikülüdür. Bazı elektron

mikroskopik çalışmalar orta ve küçük boylu arterlerin elastik fibrillerinin çevresinde bu veziküllerle birlikte mineralizasyon olduğunu da göstermiştir (40). Arteryel kalsifikasyonların patogenezinde mutlaka anormal serum kalsiyum veya fosfat düzeyleri bulunması şart değildir. Apatit sözkonusu olduğunda ekstrasellüler sıvının stabilitesi dar sınırlar içerisindedir. Şöyle ki, biyolojik sıvılardaki kalsiyum ve fosfatın miktarı, süreç bir kez başladıktan sonra kristal poliferasyonunu destekleyecek kadar yeterli, ancak hidroksi apatitin spontan presipitasyonunu gerçekleştirmek için yetersiz miktardadır (40). Hidroksi apatit kalsiyum fosfatın bir formudur ve kalsifiye aortada hakim form budur (38). Üremi ve diabette bu süreci başlatan etkenler nelerdir? Hücre düzeyinde herhangi bir toksik yada iskemik olay kalsifikasyonu başlatabilir. Ateroskleroz bilindiği gibi üremi ve diabette kalsifikasyonun en sık sebebidir. Ancak aterosklerozun artmış olması kalsifikasyonlarında artmasının tek nedeni değildir, değil midir ki, ateroma yokluğunda da damarlarda kalsifikasyonlar bulunabilmektedir. Vaza vazorumlarda gelişebilecek mikroanjyopati, tunika mediada iskemiye yol açarak büyük damarlarda kalsifikasyon sürecini başlatabilir.

Moleküler düzeyde ise başka faktörler de işe karışır. Vasküler hasarın olduğu diabetiklerde sirkülasyonda, elastin-anti-elastin immün komplekslerin varlığı gösterilmiştir (41). Elastin yapısında olabilecek tek bir aminoasit farklılığının kalsiyuma olan affiniteye major farklılıklara yol açtığı gösterilmiştir (38). Burada elastindeki yapısal anomalileri diabet ve üremi sözkonusu olduğunda olaya dahil etmeden düşünmekte yarar vardır.

Elastin in vivo olarak glikoprotein myofibrillerinden bir kılıf ile çevrelenmiştir ve bu kılıf yaşlanma ile birlikte giderek bozulur ve elastin çevresinde kalsiyum çökeltisinden bir kalkan oluşur ve bu kalkan bizatihi elastini kalsifiye olmaktan korur. Acaba diabet ve üremideki bozuk metabolik ortam mı glikoproteinlerin anormal glikozilasyonuna yol açıyor veya başka glikoprotein anomalilerine yol açıyor da kalsifikasyon süreci başlıyor?

Veziküllerin çevresindeki ekstrasellüler matriksde bulunan kalsifikasyon inhibitörleri, proteoglikanlar, pirofosfat, gamma-karboksi glutamik asit içeren proteinler ve fosfoproteinlerdir (40). Bunlardan bir yada daha fazlasının eksikliği veya anormallliği de hızlanmış kalsifikasyona yol açabilir.

Diabetes mellitusta Von Willebrand faktör düzeyleri artmıştır (42). Gerilme ile Von Willebrand faktör (43) platelet adhezyonunu artırmaktadır (49). Periferik vasküler kalsifikasyonlu diabetli hastalarda hallux kan akımı belirgin derecede artmıştır. Böylece damar duvar gerilimi sonucu Von Willebrand faktörü aracılığıyla platelet adhezyonu

artabilir.

Herşeyi bir yana bırakırsak, primer bir doku anoksisi sebebi olarak vasküler kalsifikasyonun önemi nedir? Framingham çalışmasına göre (44) diabet, özellikle erkeklerde koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olmasına karşın, tek başına sigaradan, hipertansiyondan veya hiperlipidemiden daha az önemlidir ve ayrıca ileri derecede periferik arter kalsifikasyonu gösteren diabetlilerde ayaklardaki transkütan oksijen basıncının normal olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak diabetlilerde periferik arteriyel kalsifikasyonların daha sık görüldüğü teyit edilmiş ancak serum alüminyum, magnezyum, kalsiyum, fosfat, kalsiyum- fosfat bağıntısı ve parathormon düzeyleri ile bir ilişki saptanamamıştır. Arteriyel kalsifikasyonların klinik önemlerinin tartışmalı olmasına karşın bunları, koroner damarları, myokardı ve kalbin iletim sistemini de etkileyen (45) generalize metastatik kalsifikasyon kavramı içinde düşünmek mümkündür.

ÖZET

Bu çalışma Kronik Ambulatuvar Periton diyaliz tedavisi gören 48 hastada, periferel arteryel kalsifikasyonların ince grenli filmler kullanılarak gösterilmesi, değerlendirilmesi ve bu kalsifikasyonların plazma alüminyum, paratiroid hormon magnezyum, kalsiyum, kalsiyum - fosfat bağıntısı gibi ölçütlerle karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. Diabet nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsifikasyonların varlığı diabet olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Ancak gerek diabetli gerek diabetli olmayan grupta kalsifikasyonlar ile plazma alüminyum, magnezyum, fosfat, kalsiyum, kalsiyum - fosfat bağıntısı ve paratiroid hormon düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

Bu çalışma diabetlilerde iyi bilinen bir durum olan arteryel kalsifikasyonların gelişmesi eğilimini bir kez daha teyit etmiştir. Arteryel kalsifikasyonların patogeneğinde olası rolü olabilecek ve daha önce üzerinde çalışılmamış olan plazma alüminyum düzeyleri ile bu kalsifikasyonlar arasında ise çapraz karşılaştırma düzeyinde (cross - sectional) bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca bilebildiğimiz kadarıyla üzerinde çalışma yapılmamış ikinci bir konu, diabetli olan grupta parathormon düzeyleri ile kalsifikasyonlar arasındaki bağıntının araştırılmasıdır. Bu karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Burton BT, Krueger KK, Bryan FA, Jr : National registry of long-term dialysis patients. JAMA 218 : 718, 1971.
- 2- Lowrie EG, Lazarus JM, Mocelin AJ, et al. : Survival of patients undergoing chronic hemodialysis and renal transplantation. N Engl J Med 288 : 863, 1973.
- 3- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al. : Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med 290 : 697, 1974.
- 4- Brunner FP, Giesecke B, Gurland HJ, et al. : Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, V. 1974. Proc Eur Dial Transplant Assoc 12 : 3, 1975.
- 5- Ibels LS, Stewart JH, Mahony JF, et al. : Deaths from occlusive arterial disease in renal allograft recipients. Br Med J 3 : 552, 1974.
- 6- Advisory Committee to the Renal Transplant Registry : The 12th Report of the Human renal Transplant Registry. JAMA 233 : 787, 1975.
- 7- Kleeman CR : Divalent Ion Metabolism and Osteodystrophy in Chronic Renal Failure, Yale J Biol Med 40 : 1-45 (Aug) 1967.
- 8- Virchow R : Kalk Metastasen, Virchows's Arch Path Anat 8 : 103 - 113, 1855.
- 9- Pollak VE. : Chronic Renal Disease with Secondary Hyperparathyroidism, Arch Intern Med 103 : 200 - 218 (Feb) 1959.
- 10- Parfitt AM. : Soft - Tissue Calcification in Uremia. Arch Intern Med 124 : 544 - 53, 1969.
- 11- Grenfell A, Bewick M, Parsons V, et al. : Renal transplantation in diabetic nephropathy 1974 - 1984 (Abstract) Diabetes Res Clin Pract Suppl 1 : S 205, 1985.
- 12- Tyedegaard E, Ladefoged O, Nielsen M, et al. : Effect of 1 - hydroxyvitamin D₃ and dietary calcium and phosphate on the aortic mineral content in rabbits with mild azotemia. Nephron 34 : 185 - 191, 1983.
- 13- De Fransisco AM, Ellis HA, Owen JP, et al. : Parathyroidectomy in Chronic Renal Failure, Q J Med New Series 218 : 289 - 315, 1985.
- 14- Tatler GLV, Baillod RA, Varghese Z, et al. : Evolution of bone disease over 10 years in 135 patients with terminal renal failure. Br Med J 4 : 315 - 319, 1973.

- 15- Meema HE, Oreopoulos DG, De Veber GA : Arterial calcification in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant, and parathyroidectomy. *Radiology* 121 : 315 - 321 , 1976.
- 16- Cassidy MJD, Owen JP, Ellis HA, et al. : Renal Osteodystrophy and metastatic calcification in long - term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Q J M New Series* 54 : 29 - 48, 1985.
- 17- Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, et al. : Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 66 : 790 - 796, 1979.
- 18- MacIntyre I, Hannah S, Booth CC, et al. : Intracellular magnesium deficiency in man. *Clin Sci* 20 : 297 - 305, 1961.
- 19- Lim P, Dong S, Khoo OT : Intracellular magnesium depletion in chronic renal failure. *N Eng J Med* 280 : 981 - 984, 1969.
- 20- Bachra BN, Fischer HRA : The effect of some inhibitors on the nucleation and crystal growth apatite. *Calcif Tissue Res* 3 : 348 - 357, 1969.
- 21- Leonard F, Boke JW, Ruderman RJ, et al. : Initiation and inhibition of subcutaneous calcifications. *Calcif Tissue Res* 10 : 269 - 279, 1972.
- 22- Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. : Serum magnesium level and arterial calcification in end - stage renal disease. *Kidney Int* 32 : 388 - 394, 1987.
- 23- De Broe ME, D'Haese PC, Van de Vyver FL : Aluminum Toxicity, In : *Handbook of Dialysis* edited by Daugirdas JT, Ing TS, Boston / Toronto, Little, Brown and Company, 1988, pp. 397 - 408.
- 24- Coburn JW, Slatopolsky E. : Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Renal Osteodystrophy, In : *The Kidney* edited by : Brenner BM, Rector FC, Philadelphia, London, Toronto, Ardmore Medical Books, an imprint of W.B. Saunders Company, 1986, pp. 1657 - 1729.
- 25- Whitehead JP, Woodford FP. : External Quality Assesment of Clinical Laboratories in the United Kingdom. *J clin Path* 34 : 947 - 57, 1981.
- 26- Taylor A, Starkey B, Wallier A. : Determination of aluminium in serum; findings of the external quality assessment scheme *Ann Clin Biochem* 22 : 351 - 358, 1985.
- 27- Friedman SA, Novack S, Thomson GE. : Arterial calcification and gangrene in uremia. *N Engl J Med* 280 : 1392 - 1394, 1969.

- 28- Meema HE, Oreopoulos DG : Morphology, progression and regression of arterial and peri-arterial calcification in patients with end - stage renal disease. *Radiology* 158 : 671 - 677, 1986.
- 29- Edmunds ME, Morrison N, Laws JW, et al. : Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J* 284 : 928 - 930, 1982.
- 30- Gilbey SG, Walters H, Edmunds ME, et al. : Vascular Calcification, Autonomic Neuropathy and Peripheral Blood Flow in Patients with Diabetic Nephropathy. *Diabetic Medicine* 6 : 37-42, 1989.
- 31- Neuberger B, Gundersen HJG. Calcification, narrowing and rugosities of the leg arteries in diabetic patients. *Acta Radial Diagn* 24 : 401 - 413, 1983.
- 32- Ferrier TM. : Comparative study of arterial disease in amputated lower limbs from diabetics ad non - diabetics (with special reference to feet arteries) : *Med J Aust* 1 : 5-11, 1967.
- 33- Rubini ME, Coburn JW, Massry SG, et al. : Renal osteodystrophy. *Arch Int Med* 124 : 663 - 669, 1969.
- 34- Eastwood JB, Bordier PJ, de Wardener HE : Some biochmecial radiological and clinical features of renal osteodistrophy. *Kidney Int* 4: 128 - 140, 1973.
- 35- Root MJ : Inhibition of the Amorphous Calcium Phosphate Phase Transformation Reaction by Polyphosphates and Metal Ions. *Calcif Tissue Int* 47 : 112- 116, 1990.
- 36- Potts JT. Jr. : Disorders of Bone and Mineral Metabolism. In : Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11th edn, Vol. 2 McGraw - Hill 1878 - 1879, 1987.
- 37- Urry DW. : On the molecular basis for vascular calcification. *Perspect Biol Med* 18 : 68 - 84, 1974.
- 38- Long MM, Urry DW. : On the molecular mechanism of elastic fibre calcification with spread emphasis on the role of cells, mitochondria and matrix vesicles. *Clin Orthop* 169 : 219-242. 1982.
- 39- Wuthier R : A review of the primary mechanism of endochondrial calcification with special emphasis on the role of cells, mitochondria and matrix vesicles. *Clin Orthop* 169 : 219 - 242, 1982.

- 40- Anderson HC. : Normal and abnormal mineralization in mammals. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 27 : 690 - 691.
- 41- Baydanoff S. : Detection of elastin - antielastin circulating immune complexes in diabetic patients with vascular damage. *Cor Vasa* 30 (5) : 361 - 7, 1988.
- 42- Colwell JA, Lopes - Virella MF. : A review of the development of large - vessel disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 85 (Nov 28) (5A) : 113-118, 1988.
- 43- Handin RI : Disorders of the platelet and vessel wall. In : Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Fauci AS, eds : *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11th Edn, Vol 2 McGraw-Hill. 1473, 1987.
- 44- Siperstein MD : Diabetic Micrangiopathy, Genetics, Environment and Treatment : *Am J Med* 85 (5A) : 119 - 130, 1988.
- 45- Terman DS, Alfrey Al, Hammond WS, et al. : Cardiac calcification in Uremia. *Am J Med* 50 : 744 - 755, 1971.