

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA SOL VENTRİKÜL
HİPERTROFİSİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER; OTONOM
NÖROPATİNİN ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Lütfiye DEMİR

İstanbul- 2008

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alaattin YILDIZ

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA SOL VENTRİKÜL
HİPERTROFİSİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER; OTONOM
NÖROPATİNİN ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Lütfiye DEMİR

İstanbul- 2008

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alaattin YILDIZ

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr.Kerim Güler'e, ve uzmanlık eğitimimin son döneminde emekli olan değerli hocam Prof. Dr. Murat Dilmener'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmaları sırasında değerli görüşleriyle bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Alaattin Yıldız'a ve yardımını esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Vakur Akkaya'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma, hastanemiz hemşire ve personeline de teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime, ve bana moral kaynağı olan sevgili eşim ve biricik oğlum Ege'ye sonsuz teşekkür ederim.

Lütfiye Demir

İÇİNDEKİLER

SAYFA

KISALTMALAR.....	4
ÖZET.....	5-8
GİRİŞ.....	9
GENEL BİLGİLER.....	10-33
Sol ventrikül hipertrofisi.....	10
Sol ventrikül hipertrofisinin patofizyolojisi.....	11-13
Sol ventrikül hipertrofisinin sonuçları.....	14-16
Sol ventrikül hipertrofisinin tanı yöntemleri.....	17-20
Hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi.....	21-23
Otonom nöropati.....	24-30
Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kalb hızı değişkenliği.....	31
Üremik hastalarda sol ventrikül hipertrofisi-otonom nöropati ilişkisi.....	32-33
MATERYAL VE METOD.....	34-36
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	37
BULGULAR.....	38-49
TARTIŞMA.....	50-55
SONUÇ.....	56-57
KAYNAKLAR.....	58-73

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü
ALP	: Alkalen fosfataz
A-V	: Arteriovenöz
CRP	: C reaktif protein
CPT-1	: Karnitin palmitoil transferaz -1
GLUT	: Glukoz taşıyıcı protein.
IVS	: İnterventriküler septum kalınlığı
iPTH	: İntakt parathormon
KB	: Kan basıncı
KHD	: Kalb hızı değişkenliği
MI	: Miyokard infarktüsü
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
PRA	: Plazma renin aktivitesi
SVADK	: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
SVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
SVİÇ	: Sol ventrikül iç çapı
SVK	: Sol ventrikül kitlesi
SVKİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
TGF-β1	: Transorming growth factor beta 1

ÖZET

Hemodiyalize giren üremik hastaların büyük bir çoğunluğunda, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir. Bunun sebebi, üreminin yol açtığı direkt toksisite nedeniyle üremik miyokardın oluşması ve fonksiyonlarının kötüleşmesi (üremik kardiyak depresör özelliği, kalb kasındaki metabolizmanın bozulması ve sol ventrikül dilatasyonuna yol açması) olduğu gibi, kronik böbrek yetersizliğinde görülen pek çok metabolik, biyokimyasal, hormonal ve hemodinamik özellikler de olabilir. Kronik böbrek yetersizliği hastalarında üremik nöropatinin bir komponenti olarak otonom fonksiyon bozukluğu önceden beri bilinmektedir. Otonom sistem disfonksiyonu hemodiyaliz hastalarında, klinik olarak diyaliz sırasında hipotansiyon atakları, terleme bozuklukları, ortostatik hipotansiyon, erkeklerde impotans ile kendini göstermektedir. Otonom nöropati tanısında kardiyovasküler refleks testlerin yerini, kantitatif olması ve sempatik-parasempatik sistemi ayrı değerlendirmesi nedeniyle, son zamanlarda kalb hızı değişkenliğinin (KHD) spektral ve nonspektral analiz yöntemi almıştır.

Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında görülen sol ventrikül hipertrofisine etki eden diğer faktörlerin yanında üremik otonom nöropatinin etkisini incelemeyi amaçladık. Kronik hemodiyaliz programında izlenen, diyabetes mellitus, dilate kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetersizliği olmayan, 20-65 yaş arasındaki 42 hasta incelendi. Hastaların erkek ve kadın cinsiyet dağılımı eşit olup (E=21, K=21), ortalama yaş 44 ± 12 yıl idi. 19 hastanın son dönem böbrek yetersizliği nedeni bilinmiyordu. 7 hasta kronik glomerülonefrit, 6 hasta kronik pyelonefrit, 4 hasta VUR nefropatisi, 2 hasta primer nefroskleroz, 1 hasta polikistik böbrek hastalığı, 1 hasta herediter nefrit, 1 hasta herediter nefrit + VUR nefropatisi, 1 hasta HELLP tanısı ile izlenmekte idi. Hastaların sol ventrikül hipertrofisi tanısı, ekokardiyografik olarak bakılan SVKİ (sol ventrikül kitle indeksi)'e göre konuldu. Otonom nöropati ise holter verilerine göre kalb hızı değişkenliği spektral ve non-spektral analizi ile değerlendirildi. Sabah 07.00- gece 22.00 arası gündüz, gece 22.00-sabah 07.00 arası değerler gece parametreleri olarak kabul edildi.

Kalb hızı değişkenliği parametreleri, biyokimyasal parametreler, sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan grupta ayrı ayrı incelendi. CRP ve sedimentasyon değerleri SVH (sol ventrikül hipertrofisi) olan grupta, olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hemoglobin değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ve korelasyon

analizinde, Hb ile sol ventrikül hipertrofisi arasında korelasyon saptanmadı. Kalp hızı değişkenliği parametreleri, tüm hemodiyaliz hastalarında normal kişilerin değerine göre düşük düzeyde saptandı. Tüm KHD parametreleri ve sol ventrikül kitle indeksi arasında negatif korelasyon saptandı. Hastaların gece-gündüz ritmi değerlendirmesinde tüm hastalarda gündüz LF değeri gece LF değerine göre düşük saptandı; bu da gündüz olması gereken sempatik tonusun, tüm hemodiyaliz hastalarında bozulmuş olduğunu gösterdi. Yine bu bulgularla uyumlu olarak , gündüz LF/HF, gece LF/HF'e göre anlamlı şekilde düşük saptandı; buna rağmen LF/HF oranı tüm hastalarda normal sınırlar içinde (1-2 arasında) seyretti (Bu hem sempatik hem de parasempatik hasarın olması ile ilgili olarak düşünüldü). HF'de azalma olmakla birlikte, gece HF değeri gündüz HF değerine göre yüksek saptandı. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde sol ventrikül kitle indeksi ile en güçlü ilişkiyi gösteren parametrelerin, rMSSD, yaş, CRP ve sistolik kan basıncı olduğu görüldü.

Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarının %70'nde sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır. Yaş ve sistolik kan basıncı arttıkça sol ventrikül kitle indeksi de artmaktadır. Sol ventrikül kitle artışı ile inflamasyon ilişkilidir. Hastalarda hem sempatik sistemi hem de parasempatik sistemi etkileyen otonom nöropati mevcuttur. Her iki sistemin hasarı da sol ventrikül kitle artışı ile bağlantılı bulunmuştur. Ancak sol ventrikül kitle artışı ile en güçlü bağlantı, parasempatik sistemdeki hasarın göstergesi olan rMSSD ile bulunmuştur.

SUMMARY

Most patients with renal failure taking hemodialysis treatment are diagnosed with hypertension and left ventricular hypertrophy. Formation of uremic myocardium caused by direct toxicity and functionality abnormalities (cardiac depressor effect of uremia, deterioration of myocard metabolism and left ventricular dilatation) as well as the metabolic, biochemical, hormonal and hemodynamic symptoms seen during the chronic renal failure can be the causes for this situation. Autonomic system dysfunction had been known to be a component of uremic neuropathy in patients with renal failure. The autonomic system dysfunction is clinically seen as hypotension attacks, respiration abnormalities, orthostatic hypotension, impotence (for male patients) during hemodialysis in uremic patients. Spectral and non-spectral analysis of heart rate variability (HRV) method replaced the cardiovascular reflex tests. Because HRV is quantitative and evaluates the sympathetic and parasympathetic systems separately.

This study investigated whether the left ventricular hypertrophy is affected by autonomic neuropathy or not on hemodialysis patients besides the other factors. Forty-two patients aged between 20 and 65 who were being monitored on hemodialysis program are examined. The patients did not have diabetes mellitus, dilated cardiomyopathy, ischemic heart disease or congestive heart failure. Sex distribution were equal (21 men, 21 women). The average age were 44 ± 12 years. Etiology of renal failure for 19 patients were unknown. The other patients had the following diagnosis: 7 patients with chronic glomerulonephritis, 6 patients with chronic pyelonephritis, 4 patients with VUR nephropathy, 2 patients with primary nephrosclerosis, 1 patient with polycystic kidney disease, 1 patient with hereditary nephritis, 1 patient with hereditary nephritis + VUR nephropathy and 1 patient with HELLP. Left ventricular hypertrophy were diagnosed on the patients based on the echocardiographic left ventricular mass index (LVMI). Autonomic neuropathy were evaluated based on the spectral and non-spectral analysis of holter data. Daily data between 7:00 a.m. and 10:00 p.m. are used as day-time values while the data between 10:00 p.m. and 7:00 a.m. are used as the night-time values.

Heart rate variability parameters and biochemical parameters are examined separately on patients with left ventricular hypertrophy and patients without left ventricular hypertrophy.

CRP(C-reactive protein) and sedimentation values were found to be significantly higher on patients with LVH (Left Ventricular Hypertrophy) compared to the patients without the disease. No significant difference were detected on the hemoglobin values between the two group of patients and no correlation were found between hemoglobin and left ventricular hypertrophy during the correlation analysis. Heart rate variability parameters are found to be lower than the normal people on all hemodialysis patients. A negative correlation is found between all HRV parameters and left ventricular mass index. Day-time LF value is found to be lower than the night LF value for all patients during the night-day rythm evaluation and this shows that the sympathetic tonus that should be seen during the day is deteriorated on all patients. In accordance with these findings, day-time LF/HF is found to be significantly lower than night-time LF/HF; although LF/HF ratio were between normal ranges (between 1-2) on all patients during the study (this is related to the existence of both sympathetic and parasympathetic detriment). HF value decreased for all patients, although night-time HF value is found to be higher than day HF value. It is seen that the rMSSD, age, CRP and systolic blood pressure parameters had the strongest relation to the left ventricular index during the multiple parameter linear regression analysis.

As a conclusion, 70% of hemodialysis patients are diagnosed with left ventricular hypertrophy. As the age and systolic blood pressure increase, the left ventricular mass index also increases. Inflammation and left ventricular mass increase are related. Autonomic neuropathy affecting both sympathetic and the parasympathetic system is seen on the hemodialysis patients. Damage on both systems are found to be related to the left ventricular mass increase. But strongest relation to the left ventricular mass increase is found to the rMSSD, which is also an indicator of the damage on the parasympathetic system.

GİRİŞ

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), yüke karşı çalışan kalb adalesinin oluşturduğu kompensatuar mekanizmanın sonucu olarak gelişmekle birlikte belirli bir noktadan sonra ciddi kardiyovasküler hastalık oluşmasına yol açabilir. Hemodiyalize giren üremik hastaların büyük bir çoğunluğunda, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir. Bunun sebebi, üreminin yol açtığı direkt toksisite nedeniyle üremik miyokardın oluşması ve fonksiyonlarının kötüleşmesi (üremik kardiyak depresör özelliği, kalb kasındaki metabolizmanın bozulması ve sol ventrikül dilatasyonuna yol açması) olduğu gibi, kronik böbrek yetersizliğinde görülen pek çok metabolik, biyokimyasal, hormonal ve hemodinamik özellikler de olabilir. Üremik kardiyomyopatinin erken evrelerinde, hastaların %40' ında sol atriumda genişleme ile ilişkili olarak interventriküler septum ve arka duvarda kalınlaşma olmaktadır. Ancak sol ventrikülün global genişlemesi, geç evrelerde gelişmektedir. Çok sayıda çalışmada, renal replasman tedavisi sonrasında sol ventrikül dilatasyonunun azaldığı ve ejeksiyon fraksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir. Ancak hemodiyaliz hastalarında uzun dönemde, üremi halen devam ettiğinden dolayı ve metabolik-hormonal bozukluklar, anemi, hemodinamik (AV fistül nedeniyle) özellikler nedeniyle, üremik kardiyomyopati ve sol ventrikül hipertrofisi devam etmektedir.

Kronik böbrek yetersizliği hastalarında üremik nöropatinin bir komponenti olarak otonom fonksiyon bozukluğu önceden beri bilinmektedir. Otonom sistem disfonksiyonu diyaliz sırasında hipotansiyon atakları, terleme bozuklukları , ortostatik hipotansiyon, erkeklerde impotans ile kendini göstermektedir. Otonom sinir sistemini değerlendirmek için kullanılan Valsalva manevrası, yumruk sıkma gibi kardiyovasküler refleks testler kantitatif değerlendirmedeki güçlükler, parasempatik ve sempatik sistem fonksiyonlarının ayırt edilememesi, bazal tonik aktiviteyi değerlendirilememesi gibi eksikliklerden dolayı terkedilmiş ve bunların yerine kalb hızı değişkenliğinin spektral ve nonspektral analiz yöntemi kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında görülen sol ventrikül hipertrofisine etki eden diğer faktörlerin yanında üremik otonom nöropatinin etkisinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

Sol ventrikül hipertrofisi kalb yetersizliği, atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklara ait morbidite ve mortalite ve ani kardiyak ölüm riskini artıran, hipertansiyonun oluşturduğu en ciddi hedef organ hasarıdır(94). Elektrokardiyografi aşık sol ventrikül hipertrofisinde bulgu verirken, ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül kitlesi ve bunun vücut yüzeyine bölünmesi ile hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi, hipertrofiyi daha erken dönemde belirler. Ekokardiyografi ile elde edilen sol ventrikül kitle indeksi erkeklerde 134 gr/m^2 , kadınlarda 110 gr/m^2 üstünde ise sol ventrikül hipertrofisi var kabul edilir (39).

Framingham Kalb Çalışması'nda sol ventrikül kitlesi artışının, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkla direkt ilişkisi olduğu saptanmıştır (91). Sol ventrikül kitlesi ise bağımsız olarak yaş, kan basıncı, ırk, cinsiyet, antropometrik ölçümler gibi pek çok faktörden etkilenmektedir(40,57,58,61,64,86,137). 18-30 yaş arasındaki sağlıklı zenci ve beyaz ırkta yapılan incelemede, ekokardiyografik olarak sol ventrikül kitlesi ölçülmüş ve demografik özelliklere göre ilişki incelenmiştir: bu çalışmanın sonucunda sol ventrikül kitlesi vücut ağırlığı, subskapüler deri kıvrımı kalınlığı, boy ve sistolik kan basıncı ile yüksek şekilde korele bulunmuş, erkeklerde kadınlardan daha yüksek, zencilerde ise beyazlardan daha yüksek değerler saptanmıştır(59). Sol ventrikül hipertrofisi hipertansiyonun komplikasyonu olduğundan, kardiyovasküler mortalite artışı ile arasındaki ilişki bilindiğinden bu yana sol ventrikül hipertrofisinin antihipertansif tedavi ile regrese olup olmadığına ilişkin çok sayıda çalışma yapılmıştır. 39 çift kör, randomize, paralel grup düzeninde yapılmış çalışmaya ait bir metaanaliz sonucunda, en iyi sol ventrikül hipertrofi gerilemesinin en iyi kan basıncı kontrolü ve uzun tedavi ile gerçekleştiği ortaya konmuştur. Bir metaanaliz sonucunda ACEİ ile tedavi edilenlerin %13'ünde, kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilenlerin %9'unda, betabloker alanların % 6' sında , diüretik alanların % 7'sinde SVH regresyonu saptanmıştır (156).

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Yeni doğan döneminden sonra sol ventrikül kitlesindeki artışın nedeni kalb hücrelerinin sayısının artışı yani hiperplazi değil, kalb hücrelerinin orantısız olarak irileşmeleri yani hipertrofiye uğramalarıdır. Hipertrofinin ortaya çıkışı ve devamını sağlayan uyaranlar, değişik reseptörler ve bu arada α_1 adrenerejik reseptör yoluyla, bazı büyüme faktörlerinin hücre içi "transducing" proteinlerini ve RNA transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Erişkindeki kalb myositleri, enerji kaynağı olarak uzun-zincir yağ asitlerini tercih ederken, hipertrofi gelişirken bu substratın yerini fetal hayattaki gibi glikoz kullanımı alır. Fetal programa dönüşün diğer işaretleri, CPT-1, yağ asit bağlayıcı protein veya laktik dehidrogenazın adele veya kalb izoform ekspresyonundan non kardiyak izoform ekspresyonuna dönme sayılabilir(114). Bu dönüşümü tetikleyen, Sp1 transkripsiyon faktörü olduğu düşünülmektedir (149,155).

Uzun zincirli yağ asitleri (mesela palmitatın) kullanımında azalma, mitokondriya serbestçe geçebilen kısa zincir yağ asitlerinin kullanımının değişmemesi ve ortama L-karnitin konması ile palmitat kullanımının düzelmesi ışığında değerlendirildiğinde, bozukluğun mitokondrial β -oksidasyonun bozulmasından çok yağ asitlerinin mitokondriya taşınmasındaki bozulmaya bağlı olduğunu telkin etmektedir(47,28). İleri dönemde ventrikül fonksiyonları bozulurken mitokondrial β oksidasyonda bozulmaya, bu yolun kilit enzimi olan orta-zincir acyl-CoA dehidrogenaz enzim aktivitesinde azalma ortaya çıkmaktadır(136,150). Yağ asit kullanımındaki bu bozulmaya paralel olarak anaerobik glikoliz artar(2,3,46). Nedenleri arasında glikolitik enzim artışı olabilirse de, daha olası neden hücre içine glikoz taşınmasının artışıdır(45). Yetişkinlerin kalbinde insüline bağlı glikoz taşıyan GLUT4 glikoz taşıyıcı izoform hakimken, hipertrofi gelişen bazı kalb modellerinde insüline bağımlı olmayan ve fetal hayatta hakim olan GLUT1 izoformu artışı gösterir(115,127). Bazı yazarlar ise GLUT1 artışının, kalb yetersizliğine gidiş sırasında ortaya çıktığını ve glikoliz artışının GLUT1 artışına bağlı olmadığını bildirmektedirler(113,143). Ancak glikolizde görülen bu artışa rağmen glikoz oksidasyonu azalmakta, bu da metabolik sonuçlara yani hücre içi asidoz, serbest radikal artışı, laktat birikimi ve kasılmanın bozulmasına yol açabilir(2,46).

Enerji metabolizması değişen myositlerde, myofibril kitlesi arttıkça miyofibriller paralel ve sarkomerler seri olarak birbirine eklenir. Hipertrofi uyarısı devam ederse, bir süre sonra mitokondri artış hızı ile myofibriller kitle artışı arasındaki oran bozulmaya başlar ve kalp adele hücresi faaliyetler bozulur (182). Bozulma, interstisiyel boşluktaki kollajenin artması ve

hücreleri çevreleyen iskelette Z çizgileri arasında bağların oluşması şeklinde ortaya çıkar(134). Son aşamada, kalb adele hücresi çekirdeği üzerindeki baskı kalkar ve çekirdek bölünmesi başlar ve kalb adele hipertrofisi ortaya çıkmış olur. Çekirdek bölünmesinin ortaya çıkış nedeni halen tartışmalıdır(20,162), ancak hücre içindeki ATP nin tükenmesi, kalb adelesi hücresinin gerilmesi, hücre zedelenme ürünlerinin birikimi, hormonal uyaranlar mesela tiroid hormonu neden olarak gösterilmiştir(182). Neden ne olursa olsun bu faktörler değişik düzeylerde , transkripsiyon, translasyon veya protein yapımı üzerinde etkisi olabilir.

Hipertrofi oluşumunun uyararı incelendiğinde iki grupta toplandığı görülür; hemodinamik ve hemodinamik olmayan uyaranlar. Hemodinamik uyaranların etkisi kalb adelesinin davranış biçimi ile yakın ilişkilidir. Kalb adelesi, sarkomer uzunluğunu ideal boyutlarında tutmak için duvar gerginliğini belli bir düzeyde tutma eğilimindedir. Herhangi küresel bir kabın duvar gerginliği Laplace formülüne göre hesaplanır;

$$\text{Duvar gerginliği } (\sigma) = P \times V / 2d$$

P: Basınç, V: Hacim, d duvar kalınlığı

Buna göre sol ventrikül duvar gerginliği sol ventrikül basıncı veya hacmi artınca artma gösterir ve bu artış duvar kalınlığı artışı ile normale geri döndürülebilir. Başka bir deyişle sol ventrikül üzerine hacim veya basınç yükü binince sol ventrikül duvar gerginliğinin normale indirilmesi için duvar kalınlaşması yani hipertrofi gelişimi gerekir.

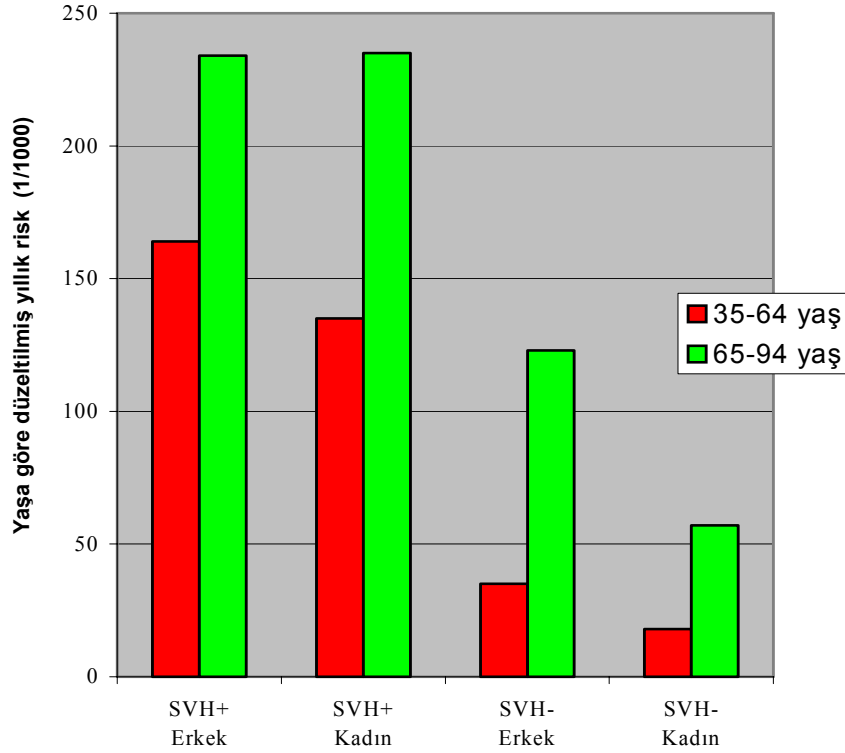
Yukarıda tarif edilenler nedeni ile sol ventrikül hipertrofisinin oluşumuna yol açan uyaran hacim yükü veya basınç yükü olabilir. Hacim yükünü incelemek için kullanılan hayvan modeli aorto-kaval şant yaratılmasıdır. Bu şekilde oluşturulan şantın erken dönemdeki etkisi, sarkomer uzunluğunu en güçlü kasılma gücünü sağlayan 2.2 µm kadar uzatmaktır. Daha sonraki bir haftada ilerleyen sol ventrikül genişlemesi ve orta derecede sol ventrikül hipertrofisi ortaya çıkar ancak sol ventrikül sarkomer uzunluk-güç bağlantısı korunmuştur(108). Sol ventrikül diyastol sonu basıncı önce artıp sonra sabit kalırken sol ventrikül diyastol sonu çapı giderek artar, sol ventrikülün diyastolik özellikleri değişim gösterir. Şanta uzun vadedeki uyumda diyastol sonu hacim herhangi bir diyastol sonu basıncı için göreceli olarak artmıştır ve sol ventrikül kasılma gücü normal veya azalmıştır. Her kalb adele hücresi birimi normal veya normale yakın iş yaparken normalin üstünde atım hacmi oluşturur. Diyastolik sarkomer uzunluğu 2.2 µm dir ve hacim ve basınçta artışa rağmen bu uzunluk etkilenmemiştir. Sol ventrikülün genişlemesi kalb adele hücrelerinin hipertrofisi, uzamaları ve komşu hücrelerin birbiri üzerinde kayması sonucu olduğu düşünülmektedir(9). Ancak, kalb adeleleri arasındaki kılcak damar ağı aynı oranda gelişmemesi kasılma gücünü

olumsuz etkileyebilir. Sonuç olarak, hacim yükünü sol ventrikül hem ventrikül geometrisinin değişimi hemde sarkomer sayısını arttırarak atım hacmini arttırma yolu ile karşılamaya çalışır. Yükü taşıyabildiği dönemde hem genişleme hemde kitle artışı kalb gücünü arttırırken, büyümüş ventrikülün her kalb adele ünitesi en uygun sarkomer uzunluğunda normal faaliyetlerini sürdürebilir. Ancak aşırı hacim yükünde muhtemelen kılcal damar ağının yetersizliğine bağlı olarak kalb kasılma gücünde önemli azalmalar ortaya çıkabilir(9,133). Basınç yükü hakkında daha geniş bilginin olmasının nedeni aort veya pulmoner arterin bağlanması yolu ile incelenebilmesidir. Bağlanmanın hemen ardından kalbin yaptığı iş kalp kapasitesini aştığı için kalb aşırı çalışmaya başlar ve ardından genişler(110). Bunun sonucu hipertrofi gelişir ve dengeler yerine oturur ve kasılma gücü normale gelir(129). Myofibriller paralel yerleştiği için myositin kesiti genişler(9). Bunu hücre düzenlenmesi değişimi izler. Tükenme dönemine girildiğinde myofibriller erimeye başlar. Lizozom sayısı artış gösterir, ve yıpranmış hücre bileşenlerini sindirir, sarkoplazmik retikulum şekilsizleşir, tübüler sistemlerin yüzey yoğunlukları azalır(18). Kalb adele hücrelerinin yerini bağ dokusu işgal etmeye başlar(52). Kılcal damar yoğunluğu ve adenosin ile değerlendirilen koroner yedek kapasite azalır(18, 66,160). Gelişen iskemi en yoğun olarak subendokardial bölgede hissedilir ve kalb gücü giderek azalır. Bu tükeniş evresinde kalb adele yetersizliği ortaya çıkar , hücre faaliyetleri sekteye uğrar, hücrelerin bir kısmı kaybedilir. Kaybedilen hücreleri telafi için kalanlar daha fazla çalışmaya başlar ve bu nedenle kalb kısır döngüye girererek giderek zayıflar.

Bunların dışında yoğun spor faaliyetlerde türüne göre yani izometrik ise basınç yüklenmesi, izotonik ise hacim yüklenmesi biçimde sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Bu hipertrofinin özelliği hastalık yokluğunda tehlike yaratmaması ve sportif faaliyet durduğunda hızla gerilemesidir(105,130, 160).

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİNİN SONUÇLARI

Sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler mortalite/ morbiditeyi ve inme riskini artıran klinik bir durumdur. Sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi ile azalmış mortalite ilişkisini gösteren pek çok klinik çalışma vardır. Uzun süreli takip çalışmaları elektrokardiografi ile tespit edilen sol ventrikül hipertrofisinin, kardiyovasküler hastalık riskin özellikle de koroner arter hastalığı mortalitesinin kuvvetli bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir(72,73,74). Elektrokardiografi ile belirlenen sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda kardiyovasküler risk en az 3 kat artmaktadır (74). Risk oranları 65 yaşın altında 65 yaşın üstüne göre daha fazladır (Şekil I).



Şekil I: Elektrokardiografik olarak saptanmış sol ventrikül hipertrofisinin yaşa göre düzeltilmiş kardiyovasküler riske etkisinin cinslere göre dağılımı.

Elektrokardiografi ile tespit edilen sol ventrikül hipertrofisi koroner arter hastalığı riski yanında kalb yetersizliği, inme ve periferik damar hastalığı riskinde arttığının göstergesidir. Bu risk faktörünün katkısı eşlik eden hipertansiyonun katkısını aşar (72). Okin ve arkadaşları LIFE (Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension) çalışmasının

katılımcılarında elektrokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi gerilemesi ile kardiyovasküler mortalitede %22 risk azalması, miyokard infarktüsünde %10, inme riskinde ise %18.8 azalma olduğunu saptamışlardır(120). Elektrokardiografi ile gösterilen sol ventrikül hipertrofisinin yarattığı risk artışı en fazla kalb yetersizliğinde görünmekle beraber iskemik kalb hastalığındaki artış en büyük etkinin görüldüğü hastalıktır. Elektrokardiografi ile gösterilen sol ventrikül hipertrofisi diğer sık rastlanan elektrokardiyografik anomaliler mesela interventriküler ileti kusurları, nonspesifik repolarizasyon anormallerine göre daha yüksek iskemik kalb hastalığı gelişim riski göstergesidir. Elektrokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi gösterilmiş bir hastanın klinik seyri sırasında miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastaninkine benzer oranda tekrarlayan iskemi, miyokard infarktüsü ve ani ölüm görülür (71). Sol ventrikül hipertrofisi kalb adele iskemisi eşliğini adele kitlesi artışı nedeni ile artan kan akım ihtiyacının ötesinde iki ek mekanizma ile azaltır; **1.** koroner dolaşımın vazodilatasyon, akım direnci azalması ve akım artması yeteneklerinin azalması, **2.** koroner akım otoregülasyon alt sınırını yükseltmesidir. Bu mekanizmaların tümü koroner rezervi azaltarak akım talebi arttığında veya perfüzyon basıncı düştüğünde kalbi iskemiye duyarlı hale getirir.

Elektrokardiografi ile gösterilen sol ventrikül hipertrofisi hipertansiyona bağlı kalb yetersizliği gelişiminin en kuvvetli risk faktörüdür. Radyolojik bir kalb büyümesi olmasa bile elektrokardiyografik olarak gösterilen sol ventrikül hipertrofisi kalb yetersizliği riskini 4-8 kat arttırır (74). Radyolojik olarak gösterilen kalb büyümesinin olması, kalb yetersizliği riskini arttırmakla beraber her ikisinin beraber olması riski katlanarak arttırır.

Elektrokardiografi veya ekokardiografi ile gösterilen sol ventrikül hipertrofisi ventriküler erken vuru sıklığını arttırır (89). Anatomik veya elektriksel olarak gösterilen sol ventrikül hipertrofisi tehlikeli kalb ritim sorunları ile ilişkilidir ve ani veya ani olmayan kardiyak ölümlere yatkınlığa yol açar (15). Okin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansiyonlu hastalarda elektrokardiyografik sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi ile birlikte yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon riskinin %14.5 oranında azaldığı gösterilmiştir(121). Elektrokardiografi ile gösterilen sol ventrikül hipertrofisi ani ölüm riskini, aşikar iskemik kalb hastalığı veya kalb yetersizliği olup olmamasına bakılmaksızın 5-6 kat arttırmaktadır.(81).

Bütün yukarıda sayılan risk artışına karşın, elektrokardiografi ile gösterilen sol ventrikül hipertrofisi genel toplumda düşük prevalansa sahiptir ve genel toplumdaki mortalitenin ancak %10'u bu elektrokardiyografik bozukluk ile ilişkilendirilebilir. Ancak bu durum sol ventrikül hipertrofisinin toplum sağlığı üzerindeki olumsuz etkisini olduğundan az gösterir. Çünkü sol ventrikül hipertrofisi göstermede ekokardiografiye göre çok daha az hassastır. Framingham

Kalb Çalışması'nda, sol ventrikül hipertrofisi ancak 1979-1982 tarihleri arasında ekokardiografi ile değerlendirilebilmiş; yaşları 59-90 arasında değişen 388 erkek ve 682 kadın hastada 4 yıllık takip sonrası 86 iskemik kardiyak olay tespit edilmiş ve her iki cinsde de bunlar sol ventrikül kitlesi ile ilişkili bulunmuştur (90).

Sol ventrikül hipertrofisinin değişik geometrilerinin prognostik öneminin olduğu uzun yıllardır düşünülmektedir. Sol ventrikül geometrisinin en sık incelenme biçimi duvar kavite oranının hesaplanmasıdır. Bu orana ve sol ventrikül kitle endeksinde göre sol ventrikül geometrisi normal (izafi duvar kalınlığı < 0.45 , sol ventrikül kitle endeksi $< 125 \text{ gr/m}^2$), konsantrik remodelling (izafi duvar kalınlığı > 0.45 , sol ventrikül kitle endeksi $< 125 \text{ gr/m}^2$), konsantrik sol ventrikül hipertrofisi (izafi duvar kalınlığı > 0.45 , sol ventrikül kitle endeksi $> 125 \text{ gr/m}^2$), ekzantrik sol ventrikül hipertrofisi (izafi duvar kalınlığı < 0.45 , sol ventrikül kitle endeksi $> 125 \text{ gr/m}^2$) olarak sınıflanmaktadır (42). Framingham Kalb Çalışmasında bu hipotez denendiğinde konsantrik hipertrofisi olan yaşlı hastalarda prognozun kötü olduğu ancak bu durumun nedenini bu grup hastanın sol ventrikül kitlesinin aşırı yüksek oluşu olduğu bulundu. Bazı yazarlar sol ventrikül konsantrik hipertrofisinin arteriel disfonksiyon ile daha yakın ilişkisi olduğunu ve ciddiyetini savunmuşlardır (80). Sol ventrikül kitlesi için düzeltme yapıldıktan sonra geometrinin etkisi ortadan kalktığı görüldü. Bu da sol ventrikül geometrisinin sol ventrikül kitlesinin ötesinde ek prognostik değeri olmadığı anlamına geliyordu (82,172). Devereux ve ark.(43) tarafından 2004 yılında yayınlanan bir makalede LIFE çalışmasında yer alan hastalarda sol ventrikül kitle indeksinin 4.6 yıllık izlem sonucunda antihipertansif tedaviyle gerilemesi ile kardiyovasküler mortalite %22 oranında azalma bulunmuştur.

Sol ventrikül hipertrofisi ile koroner iskemi, karotis aterosklerozu, inme ve fundoskopik ve renal zedelenme arasında yakın ilişki kurulmuştur. Sol ventrikül hipertrofisi artmış ventriküler ektopik atımlar ile bağımlı olarak ani ölüm riskini arttırmaktadır. Özel bir durum olarak re-entrant aritmi ile ilişkili olan artmış QT dispersiyonu sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak, sol ventrikül hipertrofisi risk faktörünün ötesindedir; çünkü mevcudiyeti hipertansiyon, dislipidemi gibi alışılmış risk faktörlerinin yarattığı riskten çok daha yüksek kalp damar hastalığı tehdidi yaratmaktadır. Bu yüzden bazı yazarlar bu durumu koroner ateroskleroz veya mikroalbuminüri gibi preklinik hastalık olarak değerlendirmektedir.

TANI YÖNTEMLERİ

Sol ventrikül hipertrofisinin değerlendirilmesinde ekokardiyografi ve elektrokardiyografi kullanılmaktadır, ancak ekokardiyografi, EKG’de sol ventrikül hipertrofisi saptanmayan hipertansif erkeklerin %13-24’ünde kadınların ise %20-45’inde hipertrofiyi saptar. Bu nedenle tanısal duyarlılığı daha fazladır. Sol ventrikül hipertrofisi için EKG kriterleri belirlenmiştir (tablo 1). Sol ventrikül hipertrofisinin ekokardiyografik tanısı artmış duvar kalınlığı ve/veya sol ventrikül kitlesine dayanır. Bunun dışında manyetik rezonans görüntüleme de sol ventrikül kitlesi tayininde yüksek hassasiyet göstermesine rağmen maliyet ve zorluklarından dolayı çalışmalarda kullanılmamaktadır.

Tablo 1: Sol ventrikül hipertrofi tanısı için kullanılan EKG kriterleri
1. Prekordial en yüksek R ile en derin S > 40 mm
2. V1S veya V2S+ V6R >40 mm
3. V1S+V5R> 35 mm (Kadın için 33 gençler için 45)
4. V5R veya V6R > 26 mm
5. V2S + V4R veya V5R > 35 mm
6. V6R>V5R
7. V1S ≥ 24 mm
8. D1R+D3S ≥ 25 mm
9. D1R ≥ 13-15 mm
10. aVL-R ≥ 7.5-13 mm
11. aVR-S ≥ 14 mm
12. aVF-R ≥ 19-20 mm
13. Aksın sola dönmesi (≥ -30°)
14. V5-V6 intrinsikoid defleksiyon ≥ 50 milisaniye
15. (V5R:V1R)/(V5S:V1S) ≥ 100

Bu kriterlerin bir kısmına ağırlık verilerek yapılan bir hesaplama sistemi Rohmhilt ve Estes tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımlama Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2: Romhilt ve Estes sol ventrikül hipertrofi puanlama sistemi	
Kriter	Puan
1. Amplitüd V1-2 de $S \geq 30$ mm	3
V5-6 de $R \geq 30$ mm	
Unipolar veya bipolar derivasyonlardan birinde $R \geq 20$ mm veya $S \geq 20$ mm	
2. Strain örneği (ST-T)	
Dijital almıyorsa	3
Dijital alıyorsa	1
3. V1 de P son kısım kuvveti ≥ 40 milisaniye	3
4. Aksın sola dönmesi ($\geq -30^\circ$)	2
5. QRS süresi ≥ 90 milisaniye	1
6. V5-V6 intrinsikoid defleksiyon ≥ 50 milisaniye	1
Maksimum Toplam	14

Bu puanlama sisteminde 5 mutlak 4 ise muhtemel sol ventrikül hipertrofisini gösterir.

Ekokardiografik ölçümlerde M Mod ve 2D ölçüm metodları ve formülleri kullanılarak sol ventrikül kitlesi hesaplanır. M-Mod ölçümlerde interventriküler septum veya sol ventrikül arka duvar kalınlığının 1.1 cm aşması sol ventrikül hipertrofisi düşündürür ancak sensitivitesi düşüktür (~%50). Sol ventrikül kitlesinin ekokardiografik olarak hesaplanması duvar kalınlıklarına göre daha hassas metottur.

M-Mod ekokardiografi ile sol ventrikül kitlesi iki metodla ölçülür: Penn konvansiyonu ve standart metod.

Penn konvansiyonunda duvar kalınlığı ölçümünde endokardiyal ekolar dahil edilmez, bunlar iç çapa dahil edilir. Amerikan ekokardiografi derneği metodunda ise endokardiyal ekolar duvar kalınlıklarına eklenir, iç çapa dahil edilmez. Sol ventrikülün adele kitlesi ölçümünde ve hipertrofi tanısında önerilen kriterler Tablo 3 ve 4' de özetlenmiştir.

Tablo 3: SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİ TANISININDA M-MODE EKOKARDİOGRAFİK KRİTERLER
1. Septum ve/veya arka duvar kalınlığının >11 mm olması
2. Sol ventrikül kitlesinin hesaplanmasında kullanılan formüller
1. Penn konvansiyonu $SVK = 1.04 [(SVİÇ + SVADK + IVSK)^3 - SVİÇ^3] + 0.6$
2. Amerikan Ekokardiografi Derneği formülü $SVK = 0.8 \times 1.04 \times [(SVİÇ + SVADK + IVSK)^3 - SVİÇ^3] + 0.6$
3. Devereux ve Reichek formülü $SVK = 1.04 \times [(SVİÇ + SVADK + IVSK)^3 - SVİÇ^3] + 13.6$
4. Troy formülü $SVK = 1.05 \times [(SVİÇ + SVADK + IVSK)^3 - SVİÇ^3]$

SVK: Sol ventrikül kitlesi, SVİÇ: Sol ventrikül iç çapı, SVADK; Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı

Tablo 4: 2D EKOKARDİYOĞRAFI İLE SOL VENTRİKÜL KİTLESİNİN HESAPLANMASI
1. Salcedo formülü $SVK = \frac{1}{2} \times [(L + 2DK) \times (D_1 + 2DK) \times (D_2 + 2DK) - L \times D_1 \times D_2] \times 1.05$
2. Helak-Reichek formülü $SVK = 1.05 \times [5/6 \times A_m \times L]$

SVK: Sol ventrikül kitlesi, L: Diyastol sonu uzun eksen, D₁: Anteroposterior minör aks D₂;; Kısa transvers çap, DK; duvar kalınlığı, A_m; Sol ventrikül kısa aks.

Sol ventrikül kitle tayininde M-mode ve 2D ölçümleri arasında anlamlı farklılık olmamakla beraber bazı yazarlar 2D ölçümlerin daha güvenilir olduğunu düşünmektedirler. Ancak araştırmalar ekokardiografik ölçümlerin genelde MRI ile yapılan sol ventrikül kitlesi hesaplarına göre daha yüksek değerler verdiğini göstermektedir(112).

Bu hesaplanan sol ventrikül kitlesi hasta boyu ile veya hastanın vücut yüzeyi ile bölünerek standardize edilirler. Bu standardize değerlere göre sol ventrikül hipertrofisinin olup olmadığına karar verilir.

Patolojik olarak atriyumlar atriyovenriküler oluktan, büyük damarlar aort ve pulmoner valvüllerin altından ve sağ ventrikül serbest duvarı çıkarıldıktan sonra kalan sol ventrikül adele kitlesi 200 gr üzerinde ise sol ventrikül hipertrofisi kabul edilir. Kişilerin boy ve

kilolarına göre kitle değişim gösterdiğinden sol ventrikül kitlesinin bu değişkenlere göre düzeltilmesi gerekmiştir. Bu düzeltme amacı ile hesaplanan sol ventrikül kitle endeksi, sol ventrikül kitlesinin du Bois formülü ile hesaplanan vücut yüzeyine bölünmesi ile elde edilir. Ekokardiografi ile elde edilen sol ventrikül kitle endeksi erkeklerde 134 gr/m^2 , kadınlarda 110 gr/m^2 üstünde ise sol ventrikül hipertrofisi var kabul edilir .

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

Sol ventrikül hipertrofisi renal replasman tedavisine başlanan hastaların %60-80'inde görülmektedir. Sol ventrikül hipertrofisinin görülmesinin başlıca nedenleri, hipervolemi nedeniyle artmış preload ve periferik direnç nedeniyle artmış afterload nedeniyle oluşan konsantrik ve ekzantrik hipertrofi olmakla birlikte diğer nedenler (anemi ve A-V fistül nedeniyle oluşan yüksek kardiyak output, santral arterlerin değişmiş kompliyansı, ve renin, endotelin-I gibi lokal sistemlerin aktive olması, hiperparatiroidizm gibi) de rol oynamaktadır(7,96,97). Sol ventrikül kitlesi, hastalar normotansif olsalar da diyaliz tedavisinin süresiyle birlikte artmaktadır (67). Kontrollerle karşılaştırıldığında, normotansif hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül kitlesi artmıştır; ancak kitle hacim oranı kontrollara benzerdir, çünkü kitle artarken hacimde artmıştır. Ancak hipertansif bir son dönem böbrek hastasında, sol ventrikül kitle hacim oranı hipertansif nonüremik hastaya göre azalmış bulunur; yani sol ventrikül kitlesi hacime oranla daha az artmıştır. Başka bir deyişle sol ventrikül hipertrofisi yetersizdir. Sol ventrikülün bu bozuk adaptasyonunun en az iki nedeni vardır. Birincisi kan basıncıdır; yani sol ventrikül hacim kitle orantısı kan basıncı arttıkça daha fazla bozulmaktadır. İkincisi hiperparatiroididir; üremideki pekçok "kardiyopressör" etkisi olan maddeler arasında en fazla suçlanan bu maddedir (5).

Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon sıklıkla görülür. Bu ekstraselüler sıvı genişlemesi, nörohormonların aktivasyonu, endotelial disfonksiyon ve damar duvarındaki oksidatif stres nedeniyle olabilmektedir. Hem erken hem de son dönem böbrek yetersizliğinde kan basıncındaki artışla sol ventrikül hipertrofisinin bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Erken böbrek yetersizliği olan hastalar , normotansif sınırlara yakın olsalar dahi sistolik kan basıncındaki yükselmenin progresif sol ventrikül hipertrofisi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır(111).

Kronik böbrek yetersizliği ve hemodiyaliz hastalarında artmış volüm nedeniyle yükselen preload, kalbin genişlemesine ve hipertrofiye yol açmaktadır. Hemodiyaliz hastalarına ilişkin pek çok çalışmada volüm azaltılması ile kan basıncında ve sol ventrikül hipertrofisinde gerileme olduğu saptanmıştır. Özkahya ve ark.(124) tarafından, kan basıncı yüksek olan son dönem böbrek yetersizliği hastalarında yapılan bir çalışmada, antihipertansif tedavi kullanılmadan sadece tuz kısıtlaması ve ultrafiltrasyon uygulanarak kan basıncı ve sol

ventrikül kitle indeksinde gerileme saptanmıştır. Bu hastalarda ayrıca antihipertansif tedavi kullanma gereksinimi kalmamıştır.

Renin anjiotensin sistemi aktivasyonu, artmış kardiyovasküler riskin bir başka bağımsız prediktörüdür. Renin anjiotensin sisteminin aktif metaboliti olan anjiotensin II'nin, in vitro çalışmalarda renal tubul epiteli, mezangial hücreler, damar düz kas hücreleri, kalb miyositleri ve fibroblastlara etki eden bir büyüme faktörü olduğu ortaya çıkmıştır. Deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, anjiotensin II infüzyonunun kalb ve aortadaki TGF- β 1, fibronektin ve kollajen gen ekspresyonunu uyardığı, buna rağmen ACE inhibitörü uygulanması ile birlikte hipertansif sıçanlarda medial hipertrofinin gerilediği görülmüştür. Hemodiyaliz hastalarında altta yatan hastalığa bağlı olarak, plazma renin aktivitesi değişiklik gösterir. Bilateral nefrektomili olan ya da tubulointerstisyel hastalığı olanlarda PRA düşüken, glomerulopati hastalarda PRA yüksek olma eğilimindedir (ki bu hemodiyaliz sırasında daha da yükselir). Bir çalışmada düşük, orta ve yüksek düzeyde PRA olan hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül kitle indeksi ve duvar kalınlığı karşılaştırılmıştır. Yüksek renin düzeyi olan hastalarda LVH daha sık olduğu ve sol ventrikül kitle indeksi ile renin arasında direkt pozitif korelasyon olduğu ortaya konmuştur(177).

Kronik böbrek yetersizliğine sıklıkla sempatik sistem hiperaktivasyonunun eşlik ettiğine dair kanıtlar vardır. Sempatik hiperaktivite, artmış noradrenalin düzeyleri ya da mikronörografik yöntemle gösterilmektedir. Bazı çalışmalarda, hem diyalize henüz girmemiş hem de hemodiyaliz hastalarında mikronörografik yöntemle sempatik sistem aktivasyonu saptanırken, bilateral nefrektomili hemodiyaliz hastalarında sağlıklı kontrollere benzer değerler saptanmıştır. Ayrıca artmış anjiotensin II düzeyleri de sempatik sistem hiperaktivasyonuna yol açmaktadır. Bu, ACE inhibitörleri kullanıldığında mikronörografik yöntemle kas sempatik sinir sistem aktivitesinin azaldığı görülerek kanıtlanmıştır(16) Sempatik hiperaktivite, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi oluşturmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında da Zoccali ve ark.(185) yaptıkları bir çalışmada sol ventrikül kitle indeksi ile artmış norepinefrin düzeyleri arasında direkt pozitif korelasyon saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında görülen sol ventrikül hipertrofisinden, ultrafiltrasyon nedeniyle oluşan sempatik hiperaktivasyon da sorumlu tutulmaktadır (22,32).

Son dönem böbrek hastalığında, sol ventrikül geometrisinin de prognoz üzerinde önemi vardır. Çoğu araştırmacının ortak kanaati, son dönem böbrek yetersizliği hastalarında sol ventrikül iç çapı ile orantılı olarak duvar kalınlıklarının da arttığı, yani ekzantrik hipertrofinin

hemodiyaliz hastaları için tipik ve sık olduğudur. Bunun başlıca sebebi, arteriovenöz şant mevcudiyeti, kronik böbrek yetersizliğinde sodyum ve su tutulumu, ve anemi olmasıdır. Foley ve ark.(54) tarafından hemodializ tedavisi gören 433 son dönem böbrek hastalığı hastasını incelenmiştir . Normal sol ventrikül çapı ve yüksek sol ventrikül kitlesi, yani yüksek kitle hacim oranı olan hastalarda, prognozun kötü olduğunu saptamışlardır.

Kronik böbrek yetersizliğinde sol ventrikül hipertrofisine mikrovasküler hastalık ve interstisyel fibroz eşlik eder, ve bu aynı derecede hipertansiyon görülen böbrek hastalığı olmayan hastalardakinden daha fazladır(6). İnterstisyel fibrozun oluşmasına, endotelin-I'in aktive olması aracılık eder. Bu, deneysel olarak üremi oluşturulan sıçanlarda endotelin reseptör antagonistlerinin kullanılması sonucu interstisyel fibrozun önlendiği görülerek kanıtlanmıştır (7). Demuth ve ark.(36) da bir çalışmalarında son dönem böbrek yetersizliği hastalarında plazma endotelin düzeyleri ile sol ventrikül hipertrofisi arasında bağlantı tespit etmişler ve hemodiyaliz hastalarındaki artmış endotelin düzeyleri ile kardiyak remodelling ve sol ventrikül hipertrofisi gelişimi arasında patofizyolojik bir ilişki olabileceğini düşünmüşlerdir. Son çalışmalar, paratiroid hormonunun da kardiyak fibrojenizde ve kardiyak fibroblastların aktivasyonunda önemli rol oynadığını düşündürmektedir(4,8). Kronik böbrek yetersizliğinde sol ventrikül hipertrofisi olmasının klinik önemi , kan basıncı ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisinin diyaliz hastalarında kardiyovasküler olayların habercisi olmasıdır(90). Birçok çalışmada, anemi ve hipertansiyon nedeniyle üremik hastalarda oluşan sol ventrikül hipertrofisinin bunların tedavisi ile geriletilmesi sonucu kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı sağkalımı artırdığı saptanmıştır(25,88,98,183).

Sol ventrikül hipertrofisini saptamada ekokardiyografi, sık kullanılabilir, kolay tekrarlanabilir ve ucuz bir tanı yöntemidir. Hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ciddi bir kardiyovasküler risk faktörü olduğundan , ve sol ventrikül hipertrofisine etki eden faktörler son derece kompleks olduğundan, hipertrofinin gerilemesini beklemek yerine, oluşmasını önlemeye çalışmak daha akılcı bir yaklaşımdır(6).

OTONOM NÖROPATİ

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, hem diyalize giren hem de girmeyen hastalarda otonom sinir sistemi tutulumu görülmektedir. Üremik otonom nöropatinin patogenezi tartışmalıdır. Baroreseptörler veya onların afferent veya merkezi sinir sistemi bağlantıları ve hedef organın norepinefrine azalmış duyarlılığı gibi çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Muhtemelen nöral hasar kısmen metabolik artık ürünler ile ilgilidir(34,49).

Çoğunlukla afferent yolların etkilenmesi ile görülen parasempatik sistem nöropatisi daha sıklıkla gözlenir ve hastaların %18-34'ünde, kan basıncı kontrolünde bozulmaya yol açmaktadır. Diyabetik hastalarda kronik böbrek yetersizliği olmaksızın yaklaşık %20 ile 40'ında otonom bozukluklar saptanmasına karşın, sıklıkla ciddi böbrek yetersizliği ile birlikte olan hastalarda hemen hemen %100 dür (62).

Otonom sinir sistemindeki bozukluklar arasında terleme bozukluğu, Valsalva manevrası'na anormal yanıt, bozulmuş baroreseptör fonksiyonu, volüm değişiklikleri ile açıklanamayan hipotansiyon ve yumruk sıkma manevrasına uygunsuz yanıt sayılabilir. Klinik olarak en önemli üremik otonom nöropati bulgusu, baroreseptör fonksiyonu ile kan basıncı kontrolünü sağlayan mekanizmalar arasında görülen uyumsuzluktur. Bu durum, ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı ve amil nitrit inhalasyonu sırasında kan basıncı stabilitesinin izlenmesi ile değerlendirilir(77). Ayrıca otonom nöropati, diyaliz hastalarında görülen azalmış nokturnal penil ereksiyona katkıda bulunur. Campese ve ark.(23), üremik hastalarda diyaliz başlanmadan önce postural hipotansiyonun var olduğunu , fakat düzenli diyalize başlanınca normal sınırlara döndüğünü bulmuşlardır. Bu postural hipotansiyon, norepinefrin infüzyonuna yanıtı ile birlikte bulunmuştur. İlginç olarak bu durum bazal norepinefrin düzeylerinde yükselme ile de birliktedir ve diyalize başlanınca normale dönmüştür. Bu yazarlar tarafından yapılan ileri çalışmalar, Valsalva manevrasını izleyerek kalp hızı yavaşlamasındaki azalma ile de vagus aktivitesindeki bozulmanın saptanabileceğini göstermiştir. Üremi nedeni ile fark edilen bu otonom sinir sistemindeki değişikliklere rağmen, Naik ve ark(116), 10 hipotansif atakları olan, toplam 27 kronik hemodiyaliz hastası üzerindeki yaptıkları çalışmada otonom fonksiyon bozukluğunun diyalize bağlı hipotansiyonda major bir rol oynamadığı sonucuna varmıştır.

Otonom nöropati periferel nöropati ile ilişkili bulunmuştur(102). Hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi tutulmuştur(62). Nondiyabetik üremik hastalarda bu bozukluklar sıklıkla diyalizin başlaması ile düzeltilir, ancak bazı diyaliz hastaları yeterli diyalize rağmen otonom nöropatiye sahiptir (140). Diyabetik ya da kalb yetersizliği olmayan 30 üremik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, otonom nöropatinin klinik bulgusu olarak en sık erkeklerde impotans (%73), bağırsak fonksiyon bozukluğu (ishal/kabızlık-%63), mesane problemleri (%63) ve gastroparezi (%60), ortostatik intolerans (%37) ve hemodiyaliz hipotansiyonu (%40) saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların yalnızca %10'unda tüm kardiyovasküler refleks testler ve spektral analiz normal saptanırken, % 37'sinde yalnızca bir parasempatik test anormal, %40'ında ise en az 2 parasempatik test anormal bulunmuş, hastaların %13'ünde ise hem sempatik hem de parasempatik sistemde bozulma saptanmıştır (174).

Üremik hastalarda üreminin düzeltilmesi ile otonom nöropatinin tamamen düzelmesi olmamaktadır .Bu pek çok çalışmada kanıtlanmıştır: Otonom nöropatiye uzun dönem diyaliz tedavisinin yararını araştıran az sayıda çalışmanın sonucu olumsuz çıkmıştır (1,157,176). Ancak diğer çalışmalarda prediyaliz grubunda konservatif tedavi ile izlenen ve diyaliz ile tedavi edilen hastalar arasında fark olmadığı bildirilmiştir(101,102,140). Mallamaci ve ark(102), hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi olan üremik hastalarda sürekli otonomik bozukluk bildirmelerine rağmen , Zoccali ve ark.(79) hemodiyalizin parasempatik bozukluğun ilerlemesini durdurduğunu bulmuşlardır. Kronik diyaliz programındaki diyabetik hastaların bozuklukları diyalize rağmen ilerler (140). Böbrek transplantasyonunun otonom disfonksiyon üzerine etkisi tartışmalıdır (11,62,140). Agarwal ve ark.(1) yaptığı bir çalışmada renal transplantasyondan 6 ay sonra, otonom nöropatide düzelme görülmüştür. Yıldız ve ark.(181) yaptıkları bir çalışmada ise hemodiyaliz hastalarında hem sempatik hem de parasempatik komponentlerin birlikte tutulduğu otonom nöropati saptanmış ve bunun transplantasyon sonrası erken dönemde dahi dramatik şekilde düzeldiği ve düzelmenin de hem sempatik hem de parasempatik komponentde olduğu bulunmuştur.

Otonom nöropatinin seviyesi böbrek yetersizliği ya da diyaliz süresi ile bağlantılı değildir. Hastalığın süresi ve ciddiyeti ile otonom nöropati ilişkisi henüz ortaya konmamıştır. Tedavi seçenekleri sınırlıdır. Diyalize başladıktan sonra bu bozuklukların bir kısmında düzelmenin görülmesi, otonom nöropati semptomları olan üremik hastalarda yeterli diyaliz sağlamak ve diyalizi erken başlamayı önemli kılar (87).

Tüm bu kanıtlar varlığında üremik hastaların neredeyse tamamında otonom nöropati varlığı aşikardır. Otonom nöropati sıklıkla parasempatik aktiviteyi etkilemekle birlikte sempatik sistem tutulumu da görülmektedir. Hastalar renal replasman tedavisi alsa da

(hemodiyaliz, periton diyalizi, transplantasyon) otonom nöropatinin kısmen devam ettiği görülmektedir.

TANI YÖNTEMLERİ

Kardiyovasküler refleks testler

Otonom fonksiyon bozukluğunun tanısında başlıca beş kardiyovasküler refleks test kullanılmaktadır. Bu testler çeşitli stimuluslara ya kalb hızı cevabını (Valsalva manevrası , derin solunum , ayağa kalkma) veya kan basıncı cevabını (ayağa kalkma , izometrik egzersiz (sustained handgrip)) değerlendirir. Bu testler her biri tek başına veya birlikte kullanılabilir. Barorefleks cevabına dayanan, atropin ve propranolol veya soğuk basınç testine kalb hızı cevabı gibi diğer testler yeterince güvenilir ve noninvazif değildir (33).

Valsalva manevrası'na kalb hızı cevabı:

Valsalva manevrası , glottis kapalı iken dirence karşı zorlu ekspirasyon yapılmasıdır. Hem parasempatik, hem de sempatik sistem tarafından yönetilen , kompleks refleks değişikliği sonucudur. Manevra sırasında normalde kan basıncı düşer ve kalb hızı artar. Manevra sonlandıktan sonra kan basıncı süratle yükselir ve başlangıç değerine gelir, kalb hızı yavaşlar. Otonom hasar varlığında ise kan basıncı manevra sırasında düşer, ancak manevra sonrasında normale dönüş çok yavaş olur. Kalb hızında ise hiçbir değişiklik olmaz. Kalb hızının manevra sırasında ve sonrasında ölçülmesi kompleks refleks yolun bütünlüğü hakkında güvenilir bir sonuç verir (34,49,132).

Test yapılırken, oturan hastanın bir aneroid manometre veya sfigmomanometreye bağlanmış ağızlığın içerisinden 40 mm Hg lık bir basınca karşı derin nefes aldıktan sonra, 15 sn süreyle zorlu ekspirasyon yaptırılır. Manevra sırasında ve sonrasında EKG kaydı alınır. Manevra sonrasındaki en uzun R-R aralığının (manevra sonlandırıldıktan sonraki yaklaşık 20. vuru) manevra sırasındaki en kısa R-R aralığına oranı " Valsalva oranı" olarak tanımlanır ve 1.2 nin üzerinde olması normal olarak değerlendirilir (49,132).

Derin solunuma kalb hızı cevabı:

Normal kişilerde kalb hızı sürekli, özellikle solunum sırasında değişir. İnspiryum sırasında kalb hızı artar, ekspiryumda azalır. Bu durum kardiyak parasempatik kontrol altında olan solunumsal sinüs aritmisi olarak tanımlanır. Otonom nöropatide solunum sırasında kalb hızı cevabı azalır ya da kalb hızı değişikliği olmaz.

Hasta oturur durumda iken dakikada altı kez olacak şekilde derin soluk alıp verir. Bu sırada kaydedilen EKG den her 10 snlik sikluskaki maksimum ve minimum kalb hızı saptanır.

Üç başarılı solunum siklusundaki maksimum ve minimum kalp hızı farkının ortalaması sonucu verir ve 15 atım/dk olması normal olarak kabul edilir.

Ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı:

Normalde yatar durumda iken ayağa kalkmak, esas olarak parasempatik, az miktarda da sempatik kontrol altında kalp hızında değişikliklere neden olur. Ayağa kalktıktan sonra 15. snde kalp hızında maksimum bir artma olur. Takiben, rölatif bir bradikardi ortaya çıkar. Otonom nöropatili hastalarda ise kalp hızında artış ya çok az ya da hiç yoktur (49,132).

Ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı:

Ayakta iken kan bacaklarda göllenir ve kan basıncında düşmeye neden olur. Ancak normalde taşikardi, periferik ve splanknik vazokonstriksiyondan oluşan refleks kombinasyonla hızla düzeltilir. Postural homeostazis karmaşık bir mekanizmadır ve hem sempatik, hem de parasempatik mekanizmalarla yönetilir. Defektif sempatik refleksler splanknik vazokonstriksiyonu bozar ve postural hipotansiyona neden olur. Kan basıncı hasta yatarken ve ayağa kalktıktan 1 dk sonra ölçülür. Arada sistolik kan basıncı farkı değerlendirmeye alınır(10). Fark 10 mm Hg'dan azsa normal, 30 mm Hg'dan fazla ise patolojik kabul edilir.

İzometrik egzersiz (sustained handgrip) kan basıncı cevabı:

Bu egzersiz sırasında normalde periferik vasküler dirençte değişiklik olmaksızın kalp hızına bağlı kardiyak debide artma ve kan basıncında yükselme olur. Otonom nöropatide ise bu yükselme azdır(49).

Tüm bu yöntemlerin ana sakıncaları kantitatif değerlendirmenin zorluğu ve sempatik-parasempatik fonksiyonlar arasındaki ayrımı yapamamalarıdır. Bunun yanında bu yöntemler yalnızca otonom refleks aktiviteleri değerlendirirler ve tonik otonomik aktiviteler hakkında bilgi vermezler. Bu yöntemlerin aksine son yıllarda otonom disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan kalp hızı değişkenliği (KHD-HRV) noninvazif olarak tonik sempatik ve parasempatik aktivitelerin ayrı ve kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlar(161).

Kalb Hızı Değişkenliği :

Tanımı:

Kardiyovasküler sistemde sinüs düğümünün , parasempatik ve sempatik sinir sisteminin etkileşiminden doğan sirkadien ritmi vardır. Kalb hızı değişkenliği kalp sikluslarının değişkenlik yeteneği, sempatik ve parasempatik sinir sistemi, baroreseptör refleksi, renin anjiyotensin sistemi, vazomotor tonus ve termoregülasyon sistem arasındaki kompleks ilişkilerin bir ürünüdür(31).

Otonom sinir sistemi ve ani ölümü de içeren kardiyovasküler mortalite arasındaki bağlantıya dair kanıtlar geliştiğinden, artmış sempatik aktivite ya da azalmış vagal aktiviteyi daha iyi değerlendirmek için otonom aktivitenin kantitatif belirteçlerinin gelişmesi için son iki dekaddır araştırmalar yoğunlaşmıştır(100).

Sempatik-parasempatik sistemler arasındaki denge sempatik sisteme kayarsa kalb hızı artar ve değişkenlik sınırı daralır. Ard arda gelen tüm siklusların ortalamasını alarak bu ortalamadan standart sapmaları ortaya koyan yöntemler geliştirildiğinde kalb hızı değişkenliği veya kalp periyod değişkenliği kavramlarına varılmıştır (10). Kalb hızı değişkenliğinin ilk klinik olarak kullanımı Hon ve Lee tarafından 1965 yılında fetal distreste vurular arasındaki intervallerdeki değişikliklerin ortaya konması ile başlamıştır(65), ancak anlamlı olarak ilk ilişki 1977’ de Wolf ve arkadaşları tarafından infarktüs sonrası mortalitenin azalmış kalb hızı değişkenliği ile ilişkili olduğunun kanıtlanması ile gerçekleşmiştir(179). 1981 de ise Axelrod ve arkadaşları kalb hızı dalgalanmalarını daha iyi değerlendirmek için kantitatif spektral analizi tanımlamışlardır (10). 1987’ de ise Kleiger ve arkadaşları post MI hastalarda artmış kardiyak mortalite ile azalmış kalb hızı değişkenliğinin ilişkisini spektral analizi kullanarak ortaya koymuşlardır (79). Kalb hızı değişkenliğinin azalması, sinüs düğümü seviyesinde artmış sempatik azalmış vagal aktiviteye yol açan otonomik dengesizliğin göstergesidir(79).

Kalb hızı değişkenliğinin ölçülmesi:

Kalb hızı değişkenliğinin nonspektral ve spektral yaklaşımla incelenmesi mümkündür. Nonspektral yaklaşımla zaman-alan, spektral yaklaşımla frekans-alan analizleri yapılmaktadır.

Nonspektral analiz (Zaman- alan parametreleri):

RR : ortalama siklus uzunluğu

SD :5 dakikalık dönemlerin standart sapmalarının ortalaması (vagal etkinin değerlendirilmesinde etkili)

SDNN : ortalama siklus uzunluğundan sapma.Sempatik etkiyle azalır, parasempatik etkiyle artar . SDNN çok güvenilir bir parametre değildir; çünkü kayıt periyodunun uzunluğuna göre değişir, kayıt süreleri standardize edilirse(kısa dönem 5 dklık kayıtlar ya da 24 saatlik uzun kayıtlar uygundur) anlamlıdır.

SDANN : 5 dakikalık periyotların ortalama siklus uzunluklarının standart sapması (sirkadien değişiklikleri, postür ve aktivite değişikliklerini iyi yansıtır).

SDNNİ : 24 saat boyunca hesaplanan 5 dakikalık periyotların siklus uzunluklarının standart sapmasının ortalaması (5 dakikadan daha kısa süren sikluslardaki değişiklikleri ölçer).

rMSSD : ard arda gelen sikluslar arasındaki farkların karelerinin ortalamasının karekökü (parasempatik etkiyi gösterir).

pNN50 : ard arda gelen siklus farklarının karelerinin toplamının karekökü (parasempatik etkiyi gösterir).

Spektral analiz (Frekans–alan parametreleri) :

Sinyallerin spektral analizinin ana avantajı onların frekans spesifik dalgalanmalarını çalışma imkanı vermesidir. Böylece yalnızca değişebilirliğin miktarını değil, ayrıca saniyede kalp hızı dalgalanmalarının sıklığı da elde edilebilir(14). Frekans analizi ard arda gelen R-R aralıklarının serisinin Fourier transformasyon ile farklı büyüklük ve frekansların sinüsoidal fonksiyonlarının bir toplamına ayrıştırır. Böylece kuvvet spektrumu farklı dalgalanma frekanslarında olan kalp hızı değişikliklerinin büyüklüğünü yansıtır. Burada kalp hızı değişkenliği total güç olarak yansıtılırken , spektrum Fast Fourier transformasyon analizi ile kendisini oluşturan değişik frekanstaki bantlara ayrılır. Spektral analiz kalp hızı değişkenliği çalışmalarına bir yöntem olarak girdiğinden berigiderek artan sayıda araştırmacı kalp hızı değikenliği parametrelerinin ölçülmesinde bu yöntemi kullanmaktadır(13,122,125,169).

HF: yüksek frekans (0.15-0.40 Hz). Sadece parasempatik sistemi yansıtır, solunum frekansı ile çalıştığından respiratuar band olarak da adlandırılır solunum aritmisi bu bantta ortaya çıkar (79,147). Ayağa kalkınca parasempatik etki geriler.

LF : düşük frekans (0.04-0.15 Hz). Daha çok sempatik sisteme özgü, ayrıca termoregülasyon, vazomotor tonus ve renin- anjiotensin sistemleri de bu banda etki ederler. Yatar durumdan ayağa kalkıldığında yaklaşık 10 kat artış gösterir. Sırt üstü yatar pozisyonda

LF tamamen parasempatik aktiviteye bağımlı iken doğrulmakla parasempatik tonusun katkısı geriler, sempatik tonus ön plana çıkar.

VLF: çok düşük frekans (0.0033-0.04 Hz) (renin anjiotensin sisteminin etkileri en çok bu band üzerinedir).

ULF: ultralow frekans (< 0.0033)

LF/HF : sempatovagal denge

Frekans-alan incelemesi ile zaman–alan incelemeleri karşılaştırılınca kalp hızı değişkenliği her ikisinde de aynıdır. Ayrıca vagal etkiyi yansıtan parametrelerin her iki incelemede paralel seyrettiği bildirilmektedir. Bunlardan spektral incelemedeki total güç, HF güç, ve HF/LF oranı (sınırlı olarak LF güç) ile zaman–alan incelemesindeki rMSSD ve pNN50 vagal etkiyi birbirleriyle paralel bir şekilde ortaya koyabilirler (26,27,44,92,103).

Sonuç olarak, kalp hızı değişkenliği ile ifade edilen kalp sikluslarının değişkenlik yeteneği, sempatik ve parasempatik sistemler, baroreseptör refleksi, renin anjiotensin ve vazomotor tonus, termoregülasyon sistemleri arasındaki karmaşık etkileşimin ürünüdür(75). Kalp hızı değişkenliğinin şu andaki kullanım alanı sempatik ve parasempatik aktivite arasındaki dengeyi incelemeye yöneliktir. Normal kalp hızı bu iki sistemin fizyolojik denge içinde işleyişini gerekli kılmaktadır. Sempatik tonus artışı veya vagal etkinin azalması bu dengeyi bozarak kalp hızındaki değişkenliği sınırlar (75). Kalp hızı değişkenliği son yıllarda giderek artan şekilde otonom sistemin değerlendirilmesinde kullanılır; özellikle post MI hastalarda kardiyovasküler mortalite riskini belirlemede değerlidir (85,175).

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA KALB HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Kronik böbrek yetersizliğindeki otonom nöropati hakkındaki bilgiler yakın zamana kadar basit noninvazif kardiyovasküler refleks testler ile elde edildi (23,44,50,161,131,158).

Hemodiyaliz hastalarında otonom sistem fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile kalb hızı değişkenliğinin spektral analizi, ilk olarak Axelrod ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada, 10'u konservatif tedavide, 8'i intermittan hemodiyalizde ve 7'si periton diyalizinde olan toplam 25 böbrek yetersizlikli hastada, total kuvvette ve tüm frekansların gücünde, kontrol bireylerine göre ileri derecede azalma olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, hem sempatik hem de parasempatik sistemin birlikte tutulduğunu düşündürmüştür. Cloarec-Blanchard ve ark.(29) tarafından yapılan çalışmada da, azalmış sempatik fonksiyonu düşündüren LF komponentinde azalma saptanmıştır. Sürekli hipotansiyonlu hemodiyaliz hastaları , normotansif hemodiyaliz hastaları ile karşılaştıran bir çalışmada hem HF amplitüdü hemde LF/HF oranında daha büyük bir azalma ve LF/HF oranının ortostazise körelmiş yanıtı gösterilmiştir. Ayrıca, hipotansif hemodiyaliz hastalarında LF/HF oranı ile plazma norepinefrin düzeyleri negatif olarak ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar persistan hipotansiyonlu hemodiyaliz hastalarında, hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi bozukluğunu düşündürmüştür. Böyle hastalardaki sempatik fonksiyon bozukluğunun sempatik stimulusa kardiyovasküler sistemin azalmış yanıtı olabileceği düşünülmüştür(161). 30 diyabetik olmayan hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada kardiyovasküler refleks testlerle birlikte spektral analiz yapılmıştır. Hastaların %63'ünde orta-ciddi düzeyde otonom nöropati bulunmuştur ve bu çalışmada da benzer şekilde LF değeri, üremik ve otonom nöropatisi olan grupta ayakta ve yatarken değerleri kontrol gruba göre anlamlı şekilde düşük saptanırken, HF ve LF/HF oranında anlamlı fark saptanmamıştır, diğer testler normalken sadece LF'de azalma olması erken sempatik sistem tutulumunu düşündürmektedir(174). Dolayısıyla kronik böbrek yetersizliği ve hemodiyaliz hastalarında, otonom nöropatiyi kalb hızı değişkenliği ile değerlendiren çalışmalarda, hem sempatik hem de parasempatik sistem tutulumu saptanmıştır.

ÜREMİK HASTALARDA SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ - OTONOM NÖROPATİ İLİŞKİSİ

Son dönem böbrek yetersizliğinde sol ventrikül hipertrofisi prevalansı %75 civarında görülmekte olup sağ kalım süresini kısaltan bağımsız faktörlerden biridir. Üremik hastalarda otonom nöropati özellikle diyabetik hastalarda daha fazla olmak üzere, sık görülmektedir. Ancak, kronik böbrek yetersizliği olan nondiyabetik böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada, otonom nöropatiyi değerlendirmek için kardiyovasküler refleks testler (derin solumaya kalb hızı cevabı, Valsalva manevrası, izometrik egzersize kan basıncı cevabı) uygulanmış ve nondiyabetik hastalarda kardiyovasküler otonom nöropati görülme sıklığı %65 olarak saptanmıştır. Kardiyovasküler otonom nöropati, hastalarda klinik semptom olarak %60 hastada konstipasyon, %51’nde tükürükte azalma, %33’ünde hipohidrozu, periferik nöropati olarak hissizlik (% 50), uyuşukluk (%40) olarak görülmüştür. Sonuç olarak, diyabet olmasa dahi üremik hastaların %65’ inde kardiyovasküler otonom nöropati saptanmış ve kalp testlerindeki bozulma klinik semptomlarla da korele bulunmuştur (154).

Üremik hastalarda görülen sol ventrikül hipertrofisinin, kardiyovasküler otonom nöropati ve kalp hızı değişkenliği ile ilişkisi birkaç çalışmada irdelenmiştir: Bir çalışmada otonom nöropatisi olan ve olmayan normotansif diyabetik hastalarda sol ventrikül kitle indeksleri , septum kalınlığı ve arka duvar kalınlıkları karşılaştırılmış ve otonom nöropatisi olan grupta bu parametrelerde anlamlı artış saptanmıştır(56). Zoccali ve ark. tarafından, EF %35’in üzerinde olan hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada artmış sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak artmış norepinefrin düzeyleri ve sol ventrikül kas kitlesi artışı ile direkt bağlantılı bulunmuştur(185) . Zoccali ve arkadaşlarının(184), nokturnal hipoksemisi olan diyabetik ve nondiyabetik hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir başka çalışmada ise konsantrik sol ventrikül hipertrofisi SDANN ile negatif, LF ve LF/HF oranı ile ise pozitif olarak korele saptanmış; ekzantrik hipertrofi ise pNN50 ve HF ile negatif korele saptanmıştır. Dolayısıyla ekzantrik sol ventrikül hipertrofisinde bozulmuş parasempatik aktivite bağlantılı bulunmuş; konsantrik sol ventrikül hipertrofisinde ise sempatovagal dengesizlik ile birlikte bozulmuş parasempatik aktivite bağlantılı bulunmuştur. Ancak nondiyabetik hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır

(184). Nishimura ve ark.(119) tarafından yapılan başka bir çalışmada, kalb hızı değişkenliği parametrelerinde pNN50 , SDANN, LF, HF, total güç diyabetik hemodiyaliz hastalarında diyabetik olmayanlara göre anlamlı düşük saptanmış olup, parasempatik aktivite daha düşük bulunmuştur. Daha ileri analizlerde ise azalmış parasempatik aktivite diyabetik hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ile güçlü şekilde korele bulunmuştur, ancak bu ikisinin sebep sonuç ilişkisi net olarak bilinmemektedir(119).

Üremik hastalarda, hem otonom nöropati hem de sol ventrikül hipertrofisi yüksek prevalansla görülmektedir. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, daha çok diyabetik hemodiyaliz hastalarındaki otonom nöropati ile sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki kurulabilmiştir, ancak diyabetik olmayan hastalarda var olan sol ventrikül hipertrofisi otonom nöropati ile açıklanamamıştır. Bizim çalışmamızda ise, diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve kalb hızı değişkenliği parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ayrıca kalb hızı değişkenliği parametreleri gece ve gündüz dönemleri olarak ayrı ayrı ele alınarak incelendi.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Polikliniği tarafından takip edilen, kronik hemodiyaliz programında olan, diyabetes mellitus, dilate kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği olmayan 20-65 yaş arasındaki 42 hasta incelendi. Hastaların erkek ve kadın cinsiyet dağılımı eşit olup (E=21, K=21) ortalama yaş 44 ± 12 idi. Hastaların hepsi altı ayı aşkın süredir hemodiyalize girmekte idi. 42 hastanın 37'i haftada 3 kez, 5'i ise haftada 2 kez hemodiyalize girmekte idi. Etiyolojiye göre sınıflanacak olursa, 19 hastanın son dönem böbrek yetersizliği nedeni bilinmiyordu. 7 hasta kronik glomerulonefrit, 6 hasta kronik pyelonefrit, 4 hasta VUR(vezikoöreteral reflü) nefropatisi, 2 hasta primer nefroskleroz, 1 hasta polikistik böbrek hastalığı, 1 hasta herediter nefrit, 1 hasta herediter nefrit + VUR nefropatisi, 1 hasta HELLP tanısı ile izlenmekte idi(Tablo 5) .

Primer Hastalık	%
Kronik glomerulonefrit	% 16.7 (n=7)
Kronik pyelonefrit	% 14.4 (n=6)
VUR nefropatisi	% 9.6 (n=4)
Primer nefroskleroz	% 4.8 (n=2)
Polikistik böbrek hastalığı	% 2.4 (n=1)
Herediter nefrit	% 2.4 (n=1)
Herediter nefrit+VUR nefropatisi	% 2.4 (n=1)
HELLP	% 2.4 (n=1)
Nedeni bilinmeyenler	% 45.3 (n=19)

Tablo 5: Hastaların primer tanıları ve görülme yüzdesi

Hastaların ortalama beden kitle indeksi 21.8 ± 3.5 kg/m² idi. 42 hastanın 12'sinde hipertansiyon (%28.6), 15'inde hipotansiyon (%35.7) mevcuttu; 15 hasta ise normotansifti. Hastaların sol ventrikül kitle indeksine göre %70'inde(n=28) sol ventrikül hipertrofisi saptandı.

Tablo 6: Hemodiyaliz hastalarının özellikleri

Yaş(yıl)	44±12
Cinsiyet	Erkek: 21(%50)
	Kadın: 21(%50)
Beden kitle indeksi(kg/m²)	21.8±3.5
Ortalama kalp hızı(vuru/dk)	77±12
Sistolik kan basıncı(mmHg)	121±25
Diastolik kan basıncı(mmHg)	82±16
Hipertansiyon	% 28.6 (n=12)
Hipotansiyon	%35.7(n=15)
Antihipertansif kullanımı	%28.6 (n=12)
Sol ventrikül hipertrofisi	%70 (n=28)
Sol Ventrikül kitle indeksi (gr/m²)ortalama	149.6±49
Eritropoietin kullanımı	%64.3 (n=27)

Hastalardan biyokimyasal parametreler(glukoz, insülin, ferritin, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, iPTH, homosistein, norepinefrin, dopamin, CRP, ESR,) ve hemogram incelenmesi için diyaliz öncesinde sabah aç karnına kan örneği alındı. Hastaların kan basıncı sfingomanometre ile ölçüldü, 140/90 mm Hg ve üzeri değerler ya da daha önceden antihipertansif kullanıyor olmak hipertansiyon olarak kabul edildi.

Ekokardiografik inceleme Vingmed System Five, Norveç ekokardiografik sistem ile 2.5 MHz linner prob kullanılarak yapıldı (Vingmed Sound, Horten, Norveç). M Mod ve iki boyutlu ekokardiografik ölçümler Amerikan Ekokardiografi Topluluğu önerilerine göre derlendi.(1-10,11) Sol ventrikül hipertrofisi kriteri sol ventrikül kitle endeksinin erkekte 134 gr/m² üstünde kadında ise 110 gr/m² üstünde olması kabul edildi. Sol ventrikül kitleleri Devereux ve Reichek tarafından geliştirilmiş formül ile hesaplandı(1-12).

$$\text{Sol ventrikül kitlesi (gram)} = 1.04 \times \left((SVIC_d + IVS_d + SVAD_d)^3 - (SVIC_s)^3 \right) - 13.6$$

Bu denklemde SVIC_d sol ventrikül diastolik iç çapı, IVS_d interventriküler septumun diastolik kalınlığı, SVAD_d sol ventrikül arka duvar diastolik kalınlığı ve SVIC_s sol ventrikül sistolik iç çapına karşılık geliyordu. Sol ventrikül kitlesi, Du Bois formülüne göre hesaplanmış vücut yüzeyine bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) olarak standardize edildi(1-13).

$$\text{Vücut yüzeyi (m}^2\text{)} = (\text{Kilo}^{0.425} \times \text{Boy}^{0.725} \times 0.007184)$$

Hastaların otonom sinir sistemi değişiklikleri, kalp hızı değişkenliği kullanılarak yapıldı. 24 saatlik amblatuar Holter (Marquet SXP Holter aleti) incelemesi ile, kalp hızı değişkenliği parametrelerinin zaman-alan ve frekans alan parametreleri incelendi. Zaman-alan parametreleri olarak SD, SDANN, SDNN, SDNNİ, RMSSD, pNN50 ; frekans-alan parametreleri olarak VLF, ULF, LF(nu), HF(nu), LF/HF parametreleri incelendi.

Tüm çalışma hastaları sözlü olarak bilgilendirildi ve onam alındı. Çalışmada, hastalar insanları kullanan biyomedikal çalışmalarda takip edilmesi gereken ve Helsinki deklarasyonunda belirtilen iyi tıbbi ve laboratuvar çalışması prensiplerine uygun olarak incelendi . İncelemeden önce etik kurul onayı alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz Statistical Packages for Social Sciences for Windows version 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenlerde gruplar arası karşılaştırma eşlenmiş veya eşlenmemiş Student'ın t testi ile yapıldı. Verilerin dağılımı normal olmadığı zamanlarda logaritmik transformasyon kullanıldı. Sayısal olmayan değişkenlerin karşılaştırmasında χ^2 testi kullanıldı. 2×2 tablolarda Yates düzeltmesi yapıldı ve varsayımların çiğnendiği durumlarda aynı tablolarda Fisher'ın exact testi uygulandı. Veriler arasındaki korelasyon Spearman'ın korrelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Sol ventrikül kitlesine etkili olan bağımsız faktörlerin analizi için geriye doğru elemeli lineer regresyon testi kullanıldı. Bu analizde modele katılan değişkenler kalb hızı değişkenliği parametreleri (gece, gündüz, total), yaş, CRP ve sistolik kan basıncı idi. 0.05 den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 42 hasta alınmış olup, bunların 21'i erkek, 21'i kadın idi. Ortalama yaş 44 ± 12 yıl, ortalama beden kitle indeksi (BMİ) 21.8 ± 3.5 kg/m² idi. Hastaların %28.6(n=12)'nde hipertansiyon, %35.7(n=15)'nde hipotansiyon saptandı; hastaların diğerleri normotansif idi. Ortalama sistolik kan basıncı 119 ± 24 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı 82 ± 16 mmHg, ortalama kalp hızı ise 77 ± 12 vuru/dakika olarak ölçüldü. Ekokardiyografik olarak bakılan sol ventrikül kitle indeksine göre hastaların %70 (n=28)'nde sol ventrikül hipertrofisi saptanırken, bu hastaların 11'i erkek, 17'si kadın hasta idi. Hastaların %64.3'nde (n=27) eritropoietin kullanımı mevcuttu (tablo 6).

Hastalar sol ventrikül hipertrofisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı ve diyaliz özellikleri, yaş, beden kitle indeksi, hemogram, biyokimyasal parametreler, ortalama kalp hızı, kan basıncı, kalp hızı değişkenliği parametreleri açısından karşılaştırıldı.

	SVH olanlar (n=28)	SVH olmayanlar(n=12)	P değeri
Yaş(yıl)	46±11	37±10	0.015
Kalb hızı(vuru/dk)	79±13	75±10	AD
Sistolik kan basıncı(mmHg)	123±23	109±25	AD
Diyastolik kan basıncı	82±16	82±17	AD
Ultrafiltrasyon(L)	3.1±1.1	2.9±1	AD
Diürez(cc)	170±438	182±462	AD
Diyaliz süresi(ay)	72±52	96±61	AD
Beden kitle indeksi(kg/m ²)	22.5±3.8	20.6±3.01	AD
SVKİ(gr/m ²)	171±42	99.6±20.5	0.000

Tablo 7: Sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayanlarda ortalama yaş, BKİ, kalp hızı , kan basıncı ve sol ventrikül kitle indeksi , AD: anlamlı değil

Sol ventrikül hipertrofi grubunda yaş ve sol ventrikül kitle indeksi, hipertrofi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sistolik ve diyastolik kan basıncı, ortalama kalp hızı ve beden kitle indeksi arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı(tablo 7).

Ortalama günlük diürez, iki diyaliz arasındaki kilo farkı (ultrafiltrasyon) ve diyaliz süreleri arasında SVH olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmadı(tablo 7).

	SVH olanlar (n=28)	SVH olmayanlar (n=12)	P değeri
BUN(mg/dl)	72±19	72±17	AD
Kreatinin(mg/dl)	10.5± 2.6	11±1.3	AD
Glukoz(mg/dl)	76± 17	72±7	AD
ESR(mm/st)	46±27	27±17	0.015*
CRP(mg/L)	1.4±2.1	0.5±0.4	0.037*
İnsülin (U/ml)	9±8.5	12±9.5	AD
Ferritin (ng/ml)	1140±512	965±700	AD
Albümin(g/dl)	4±0.2	4±0.3	AD
Fosfor(mg/dl)	6.4±2.2	6.5±1.4	AD
Kalsiyum(mg/dl)	9.2±0.8	9.1±0.7	AD
iPTH (pg/ml)	607±484	376±457	AD
ALP(U/L)	434±331	360±292	AD
Norepinefrin(pg/ml)	935±430	2345±5002	AD
Dopamin (pg/ml)	61±32	68±35	AD
Homosistein(μmol/L)	20±7	15±2	AD
Kolesterol(mg/dl)	170±36	155±52	AD
Trigliserit(mg/dl)	171±61	217±170	AD
LDL-K(mg/dl)	94±32	74±36	AD
HDL-K(mg/dl)	37±11	36±9	AD
Hemoglobin(g/dl)	11.5±2	12±1.9	AD
Hematokrit (%)	36±6.9	37±6	AD

Tablo 8:Sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayanlarda biyokimyasal parametreler

AD: anlamlı değil

Biyokimyasal parametrelerden BUN, kreatinin, kalsiyum , fosfor, intakt PTH, ferritin, glukoz, insülin, homosistein, norepinefrin ve dopamin düzeyleri sol ventrikül hipertrofisi olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark göstermedi. İnflamasyon markerlarından

sedimentasyon ve CRP düzeyleri ise sol ventrikül hipertrofisi olan grupta olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.015$ ve $p=0.037$)(tablo 8).

Sol ventrikül hipertrofisi olanlarda ortalama LDL-K düzeyi 94 ± 32 mg/dl, HDL-K ise 37 ± 11 mg/dl olarak saptandı. Ancak sol ventrikül hipertrofisi olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı(tablo 8).

Otonom nöropati sol ventrikül hipertrofisi olanlarda ve olmayanlarda kalb hızı değişkenliği parametreleri ile değerlendirildi. Zaman-alan analizinde gündüz, gece ve total SDANN, SDNN, SDNNİ, rMSSD, pNN50 ; frekans-alan parametreleri olarak da VLF, ULF, LF,HF, LF/HF değerleri incelendi. Total KHD parametrelerinde SVH grubunda ve hipertrofisi olmayan grub arasında anlamlı fark görülmedi(tablo 9).

KHD parametreleri		SVH olanlar (n=28)	SVHolmayanlar (n=12)	P
Zaman- alan	Ortalama	775 $\pm$ 127	721 $\pm$ 94	AD
	SDANN(ms)	79.5 $\pm$ 28.4	89 $\pm$ 26.4	AD
	SDNN(ms)	776 $\pm$ 127	721 $\pm$ 94	AD
	SDNNİ(ms)	41 $\pm$ 19	52 $\pm$ 15	AD
	RMSSD(ms)	34 $\pm$ 26	47 $\pm$ 27	AD
	pNN50(ms)	3.1 $\pm$ 5	3.9 $\pm$ 2.8	AD
Frekans- alan	VLF(ms ²)	25 $\pm$ 42	31 $\pm$ 22	AD
	ULF(ms)	38 $\pm$ 40	40 $\pm$ 12	AD
	LF(nu)	19 $\pm$ 10	24 $\pm$ 7.3	AD
	HF(nu)	12 $\pm$ 8.7	13.5 $\pm$ 4.2	AD
	LF/HF	1.7 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.4	AD

**Tablo 9: SVH olan ve olmayanlarda total kalb hızı değişkenliği parametreleri, AD: anlamlı değil
nu: normalize ünit , ms: milisaniye**

Kalb hızı değişkenliği gece ve gündüz olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde, zaman-alan analizinde gündüz SDNNİ parametresi, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda , hipertrofi olmayanlara göre anlamlı şekilde azalmış bulundu ($p=0.014$). Yine gündüze ait holter incelemesinin frekans-alan analizinde LF ve HF değerleri sol ventrikül hipertrofisi olanlarda, hipertrofi olmayanlara göre anlamlı şekilde azalmış bulundu (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.032$). LF/HF değerlerinde anlamlı fark saptanmadı(tablo 10).

KHD parametreleri		SVH olanlar (n=28)	SVH olmayanlar (n=12)	P
Zaman- alan	gündüzortalama	732± 125	687±92	AD
	gündüz SDANN	67.5± 24	71±26	AD
	gündüz SDNN	80± 24	90±24	AD
	gündüz SDNNİ	38±12	50± 15	0.014
	gündüz rMSSD	29± 11	48±29	0.05
	gündüz pNN50	2.4±2.7	3.9±2.8	0.122
Frekans- alan	gündüz VLF	15.5±7.7	28±19.5	AD
	gündüz ULF	29± 11	37± 14	AD
	gündüz LF	16± 6.3	23±7.2	0.003
	gündüz HF	9.9±3.3	15±6.8	0.032
	gündüz LF/HF	1.6±0.5	1.6±0.4	AD

Tablo 10: SVH olan ve olmayanlarda gündüz kalp hızı değişkenliği parametreleri, AD: anlamlı değil.

Sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan grupta gece kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında anlamlı fark bulunmadı(tablo 11).

KHD parametreleri		SVH olanlar (n=28)	SVH olmayanlar (n=12)	P
Zaman- alan	Geceortalama	815± 205	799± 102	AD
	gece SDANN	55± 29	55± 18	AD
	gece SDNN	98± 120	82± 23	AD
	gece SDNNİ	45±27	54±19	AD
	gece RMSSD	38± 46	42± 29	AD
	gece pNN50	5.1±9.9	4.1±3.9	AD
Frekans- alan	gece VLF	21± 48	24±34	AD
	gece ULF	40±43	44±23	AD
	gece LF	22±16	28±10	AD
	gece HF	13±13	13±4.4	AD
	gece LF/HF	1.9±0.7	2±0.3	AD

Tablo 11: SVH olan ve olmayanlarda gece kalp hızı değişkenliği parametreleri, AD: anlamlı değil

Sol ventrikül kitle indeksi ile biyokimyasal parametreler, hemogram ve holter parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Yaş , CRP ve sistolik kan basıncı ile sol ventrikül kitle indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı (tablo 12).

LVMİ	R	P
Yaş	0.425**	0.006
CRP	0.373*	0.018
Sistolik KB	0.359*	0.027
Hemoglobin	-0.107	0.512

Tablo 12: Sol ventrikül kitle indeksi ile korele olan faktörler

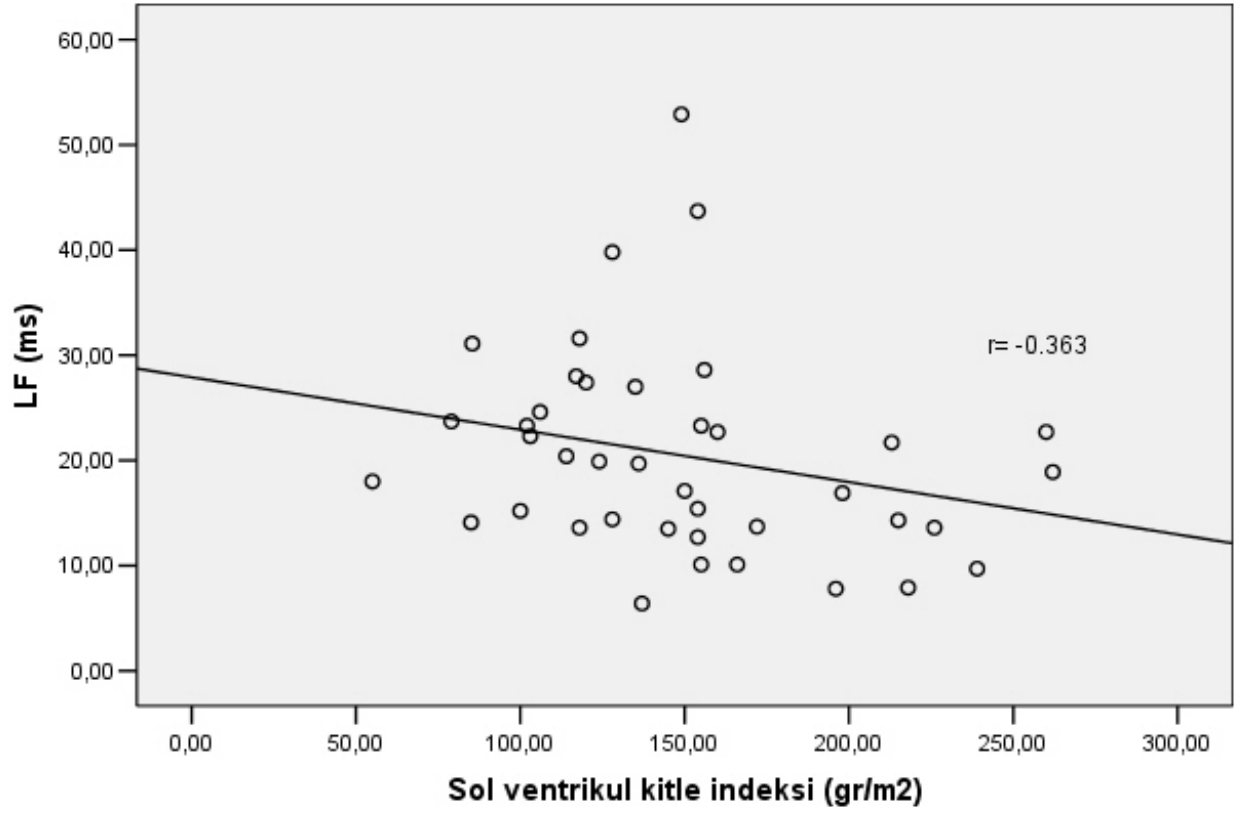
Kalb hızı, beden kitle indeksi, diyaliz sıklığı, diyaliz arasındaki kilo alımı ve CRP dışındaki diğer biyokimyasal parametrelerle SVKİ(sol ventrikül kitle indeksi) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Kalb hızı değişkenliği parametrelerinin çoğu ve sol ventrikül kitle indeksi arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptandı. En kuvvetli korelasyon total HF , total SDNNİ, gündüz pNN50, gece SDNNİ, ve gece rMSSD parametrelerinde görüldü (tablo 13).

Total	SVKİ	R	P
	SDNNİ	- 0.422*	0.007
	RMSSD	- 0.400*	0.010
	pNN50	- 0.429*	0.006
	VLF	- 0.402*	0.010
	ULF	- 0.343*	0.030
	LF	- 0.363*	0.021
	HF	- 0.406**	0.009
Gündüz	gündüzSDNNİ	- 0.409*	0.010
	gündüzrMSSD	- 0.393*	0.012
	gündüzpNN50	- 0.415**	0.008
	gündüzVLF	- 0.385*	0.014
	gündüzLF	- 0.375*	0.017
	gündüzHF	- 0.401*	0.010
Gece	geceSDNN	- 0.316*	0.047
	geceSDNNİ	- 0.411**	0.008
	geceRMSSD	- 0.420**	0.007
	gecepNN50	- 0.387*	0.014
	geceLF	- 0.371*	0.020
	geceHF	-0.396*	0.013

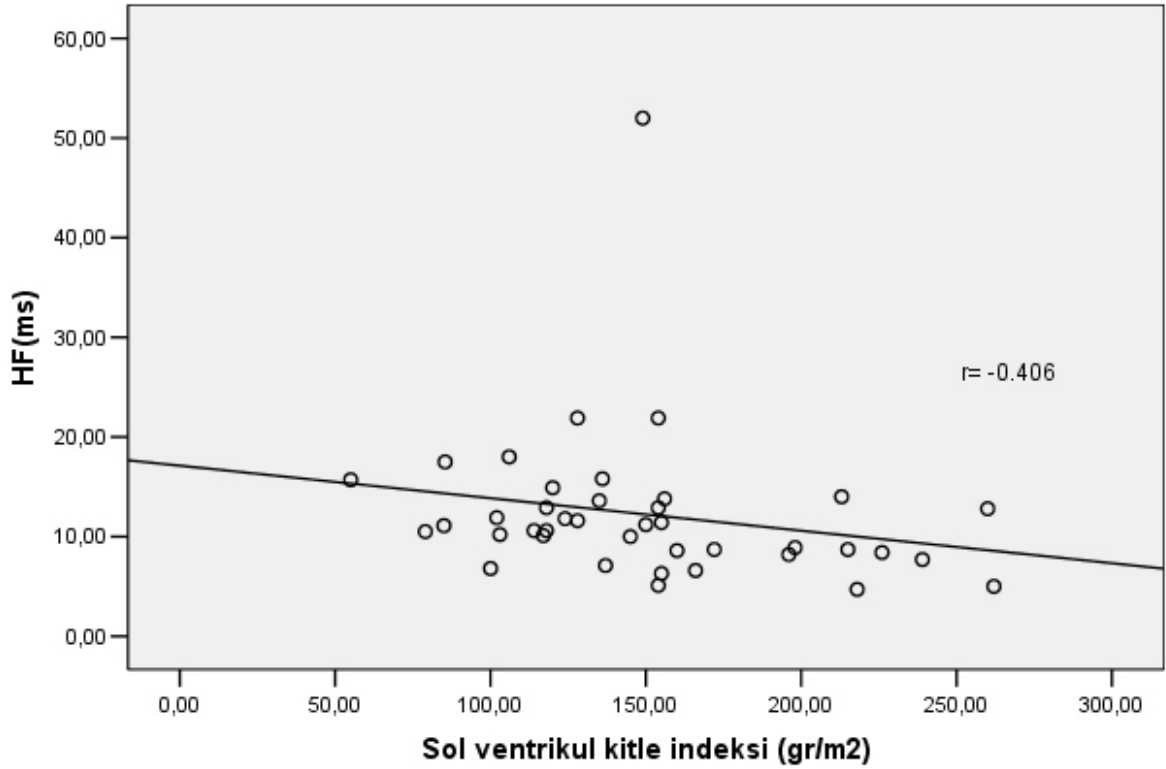
Tablo 13: Sol ventrikül kitle indeksi ile korele olan kalb hızı değişkenliği parametreleri

Sol ventrikul kitle indeksi ile LF ilişkisi



Şekil II: Sol ventrikül kitle indeksi ile total LF arasındaki korelasyon ilişkisi

Sol ventrikul kitle indeksi ile HF ilişkisi



Şekil III: Sol ventrikül kitle indeksi ve total HF arasındaki korelasyon ilişkisi

Hastalar daha sonra kan basınçlarına göre hipotansif olanlar ve olmayanlar (normotansif ve hipertansifler) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup sol ventrikül kitle indeksi ve kalp hızı değişikliği parametreleri açısından T test ile değerlendirildi. Hipotansif grupta ortalama sol ventrikül kitle indeksi 126 ± 34 mmHg, diğer grupta 164 ± 53 mmHg saptandı ($p = 0.019$). Kalp hızı değişkenliği parametreleri gündüz rMSSD (hipotansiyonu olmayanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu, $p = 0.037$) hariç, iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (tablo 14, 15, 16).

KHD parametreleri		Hipotansif olanlar	Hipotansif olmayanlar	P
Zaman- alan	Ortalama	761± 151	757±99	AD
	SDANN	79.5±29	85±27	AD
	SDNN	761± 151	758± 99	AD
	SDNNİ	46.5± 18	43±18.5	AD
	RMSSD	47±34	33±20	AD
	pNN50	3.4±2.9	3.4±5	AD
Frekans- alan	VLF	35±56	22± 16	AD
	ULF	46±53	34±12	AD
	LF	20±9.7	20±9.7	AD
	HF	12±4.3	12±8.7	AD
	LF/HF	1.6±0.5	1.7±0.5	AD

Tablo 14: Hipotansif olanlar ve olmayanlarda total kalb hızı değışkenliğı parametreleri, AD: anlamlı değıl

KHD parametreleri		Hipotansif olanlar	Hipotansif olmayanlar	P
Zaman- alan	Gündüzortalama	735±153	708±91	AD
	gündüzSDANN	68± 27	68±23	AD
	gündüzSDNN	85±26	80± 23	AD
	gündüzSDNNİ	47±15	38± 13	AD
	gündüzrMSSD	43±24	30± 15	0.037
	gündüzpNN50	3.3±2.8	2.5±2.7	AD
Frekans- alan	gündüzVLF	19±10	19±15	AD
	gündüzULF	32±13	31±11	AD
	gündüzLF	19±7	17±7.5	AD
	gündüzHF	12±4.4	11±5.2	AD
	gündüzLF/HF	1.5±0.4	1.7±0.5	AD

Tablo 15: Hipotansif olanlar ve olmayanlarda gündüz KHD parametreleri, AD: anlamlı değıl.

KHD parametreleri		Hipotansif olanlar	Hipotansif olmayanlar	P değeri
Zaman-alan	Geceortalama	773± 254	834± 113	AD
	geceSDANN	53± 30	56±23	AD
	geceSDNN	119± 159	77.5±32	AD
	geceSDNNİ	50± 27	46± 24	AD
	geceMSSD	48±56	34±28	AD
	gecepNN50	5.7±10.1	4.3±7.5	AD
Frekans-alan	geceVLF	30±66	17±23	AD
	geceULF	47±58	38±18	AD
	geceLF	23±13	24±15	AD
	geceHF	12±5.6	14±13	AD
	geceLF/HF	1.9±0.6	1.9±0.6	AD

Tablo 16: Hipotansif olanlar ve olmayanlarda gece KHD parametreleri, AD: anlamlı değil.

Sol ventrikül kitle indeksine etkili olan bağımsız faktörlerin analizi için geriye doğru elemeli lineer regresyon testi uygulandı. Kalp hızı değişkenliği parametreleri gece, gündüz ve total olarak ayrı ayrı diğer bağımsız faktörlerle (yaş, CRP, sistolik kan basıncı) birlikte modellere katıldı. Sonuçları aşağıda sıralanmıştır:

Denklem I:Gündüz KHD parametreleri, yaş, CRP, sistolik kan basıncı

Modelin Özeti:

R: 0.707, R²: 0.500, p= 0.000 (%95 güvenlik aralığı)

	Standardize Beta	P değeri
Sabit		0.541
Yaş	0.472	0.001
CRP	0.193	0.132
Sistolik KB	0.235	0.087
gündüzrMSSD	-0.366	0.010

Tablo 17:SVKİ'e etki eden faktörlerin gündüz KHD parametreleri ile yapılan çok değişkenli analizi

Gündüz KHD parametreleri ve yaş, CRP, sistolik kan basıncından oluşan faktörlerinin katıldığı lineer regresyon analizi sonucunda sol ventrikül kitlesi ile en çok ilişkili olan bağımsız faktör gündüz rMSSD ve yaş olarak bulundu(tablo 17).

Denklem II: Gece KHD parametreleri, yaş, CRP, sistolik kan basıncı**Modelin Özeti:****R: 0.747, R²: 0.559, p = 0.000 (%95 güvenlik aralığı)**

	Standardize Beta	P değeri
Sabit		0.022
Yaş	0.522	0.000
CRP	0.544	0.007
gecerMSSD	-2.005	0.001
geceVLF	1.132	0.019
geceHF	0.072	0.012

Tablo 18:SVKİ'e etki eden faktörlerin gece KHD parametreleri ile yapılan çok değişkenli analizi

Gece KHD parametreleri, yaş, sistolik kan basıncı ve CRP nin bağımsız faktörler olarak katıldığı bu modelde , kalb hızı değişkenliği parametreleri olarak gece VLF, gece HF, gece rMSSD sol ventrikül kitle indeksi ile direkt bağlantılı bulundu. Ayrıca yaş , CRP değerleri de sol ventrikül kitle indeksi ile bağlantılı bulunurken, sistolik kan basıncı ile direkt ilişki kurulamadı (tablo 18).

Denklem III: Total KHD parametreleri, yaş, CRP, sistolik kan basıncı**Modelin Özeti:****R: 0.720, R²: 0.519, p= 0.000 (%95 güvenlik aralığı)**

	Standardize Beta	P değeri
Sabit		0.523
Yaş	0.407	0.002
Sistolik KB	0.262	0.046
CRP	0.465	0.04
RMSSD	-0.465	0.004

Tablo 19:SVKİ'e etki eden faktörlerin total KHD parametreleri ile yapılan çok değişkenli analizi

Total KHD parametreleri ile birlikte yaş, CRP, sistolik kan basıncının lineer regresyona katıldığı bu modelde total kalb hızı değişkenliği parametrelerinden rMSSD ile birlikte yaş, CRP ve sistolik kan basıncı SVKİ ile direkt ilişkili bulundu (tablo 19).

Gece-gündüz ritmi değerlendirilmesi:

Hemodiyaliz hastalarında, holter incelemesi ile elde edilen total KHD ve saatlerine göre gece(gece 22.00-sabah 07) ve gündüz (sabah 07- gece 22.00) KHD parametrelerinden frekans-alan analizine göre LF, HF ve LF/HF oranı ele alınarak "Paired Samples Test" uygulandı(tablo 20-21).

	Ortalama değer	P değeri
GündüzLF/HF	1,6±0,5	0,000
GeceLF/HF	1,9±0,6	
GündüzLF	17,9±7,4	0,002
GeceLF	23,9±14,2	
GündüzHF	11,4±5,0	0,262
GeceHF	13,3±10,8	

Tablo 20: Tüm hemodiyaliz hastalarının ortalama gece-gündüz LF, HF ve LF/HF değerleri

	SVH olanlar	P değeri	SVH olmayanlar	P değeri
GündüzLF/HF	1,6±0,5	0.002	1,6±0,4	0.001
GeceLF/HF	1,9±0,7		2,0±0,3	
GündüzLF	15,9±6,4	0.016	23,1±7,2	0.085
GeceLF	22,5±16		27,7±10	
GündüzHF	13±13	0.205	14,8±6,8	0.451
GeceHF	9,9±3,4		13,4±4,4	

Tablo 21: Hemodiyaliz hastalarında gece ve gündüz LF, HF ve LF/HF oranlarının SVH olan ve olmayan gruplardaki ortalama değerleri

Normal kişilerin LF, HF ve LF/HF değerleri (tablo 22) ile karşılaştırıldığında, tüm hemodiyaliz hastalarında (SVH olanlar ve olmayanlar) LF, HF belirgin olarak düşük saptandı. LF/HF oranı normal sınırlarda olmakla birlikte gündüz LF/HF değeri gece LF/HF değerinden SVH olan ve SVH olmayan grupta anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca gündüz LF, gece LF den anlamlı olarak düşük bulundu.(tablo 20-21).

Yaş(yıl)	LF(nu)	HF(nu)	LF/HF
<30	38-64	26-45	1-2.3
30-60	35-56	28-48	0.9-2
>60	38-58	26-50	0.9-1.8

Tablo 22: Sağlıklı bireylerde spektral komponentin olması beklenen normal düzey aralıkları.
nu: normalize ünit (Noninvazive ECG in clinical practice 2001)

TARTIŞMA

Sol ventrikül hipertrofinin diyaliz hastalarındaki en önemli sonucu, kan basıncından bağımsız olarak kardiyak ölümün prediktörü olmasıdır(6). Bunun nedeni sol ventrikül kompliyansının bozulması, koroner direncin artması, ve aritmogenez artışıdır(6). Sol ventrikül hipertrofisi son dönem böbrek yetersizliğinde olan ve renal replasman tedavisine başlayan hastaların %60-80 inde görülmektedir(6). Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın üzerinde olan böbrek yetersizliği hastalarında ise bir çalışmada %16 oranında görülmüştür(168). Normotansif hastalarda bile diyaliz tedavisinin süresiyle birlikte sol ventrikül kitlesi progresif olarak artmaktadır(67). Hem ön yük hem de arka yük artışı olduğundan ekzantrik ve konsantrik hipertrofi birlikte görülmektedir(96). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların %70 inde ekokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi saptandı.

Pek çok çalışmada sol ventrikül kitle indeksi 60 yaşa kadar erkeklerde daha yüksek, kadınlarda ise daha düşük, ancak 60 yaş sonrasında her iki cinsten de eşit oranda yüksek saptanmıştır(171). Genç sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada (CARDIA) da sol ventrikül kitle indeksi aynı yaş grubunda erkeklerde daha yüksek bulunmuştur(59). Daha önce sağlıklı ve hasta popülasyon üzerinde ekokardiyografi ile yapılan pek çok çalışmada yaşla birlikte sol ventrikül kitle indeksinin yaşla birlikte arttığı saptanmıştır(33,35,57,58). Bizim çalışmamıza alınan hastaların ortalama yaşı (kadın ve erkek cinsiyet birlikte) 44±12 yıl idi. Literatür ile uyumlu olarak sol ventrikül hipertrofisi olan grupta yaş hipertrofi olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sol ventrikül hipertrofisi olan grupta ortalama yaş 46±11 yıl, olmayan grupta ise 37±10 yıl bulundu (p=0.015). Ayrıca yine bu durumu açıklar şekilde yaş ile sol ventrikül kitle indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu da literatür ile uyumlu bulundu.

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, üremiyle ilişkili bazı durumlar kardiyovasküler hastalık açısından risk oluşturlar. Bunların başlıcaları anemi, hiperparatiroidizm, mineral metabolizma bozuklukları ve asidozdur. Diyaliz hastalarında aneminin düzeltilmesi ile sol ventrikül kitlesinin gerilediğini gösteren çalışmalar vardır(12,70,106,165). Bizim çalışmamızda, sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan grup arasında hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Korelasyon analizinde anlamlı(ancak sınıra yakın) ilişki kurulamamasının sebepleri, hastaların %64.3'ünde(n=27) eritropoietin kullanımı olması

nedeniyle ortalama hemoglobin düzeyinin normale yakın değerlerde olması ve hasta sayısının azlığı olabilir.

Sistolik kan basıncı ve ortalama nabız basıncı arttıkça afterload artmakta ve sol ventrikül hipertrofisi oluşmaktadır. Hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofisi ortalama arteriyel basınç ve nabız basıncı ile bağlantılı bulunmuştur. Ancak sol ventrikül diastolik ve sistolik disfonksiyonun da eklendiği ilerlemiş diyaliz hastalarında hipotansiyon olduğu ve bunun da artmış mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmüştür(17). Hipertansif hasta üzerinde yapılan pek çok çalışmada kan basıncını düşürmekle ekokardiyografik ve elektrokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği görülmüştür. Diyaliz hastaları üzerinde Canella ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da(24) antihipertansif tedavi (ACEİ) ile 2 aylık tedavi sonrası sol ventrikül hipertrofisinde gerileme olduğu görülmüştür . Hipervoleminin tuz kısıtlaması ve ultrafiltrasyon ile azaltılması sonucu sol ventrikül hipertrofisinin gerilediği saptanmıştır(123). Sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların 9'u hipotansif, 7'si hipertansif, 16'sı normotansif bulundu. Bizim çalışmamızda da sol ventrikül kitle indeksi ile sistolik kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptandı($r=0.359$, $p=0.027$). Hipotansiyonu olanlar ve olmayanlar iki gruba ayrıldığında SVKİ hipotansif grupta, hipotansif olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (hipotansif grupta SVKİ 126 ± 34 , diğer grupta 164 ± 53 gr/m² , $p=0.019$ saptandı).

Kronik böbrek yetersizliğinde kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite artışı en çok hipertansiyon bağlansa da hipotansiyon, hemodiyaliz hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Hipotansiyonun etyolojisi multifaktöriyel olup, diyaliz sırasında ekstraselüler sıvı kaybı, bioincompatible diyaliz membranlarının kullanılması, hipoksemi, kan hacminin yeniden dağılımı, sistolik ve/veya diastolik disfonksiyondan kaynaklanan kalb yetersizliği, diyalize bağlı olarak kalsiyumun intra-ekstraselüler yerdeğişimi,edinsel kalb kapak hastalığı, ya da kalb ritmi bozukluklarından kaynaklanabilir. Buna ek olarak, sempatik sinir sistemindeki değişikliklerin de üremik ve diyaliz hastalarında görülen vasküler reaktiveden sorumlu olduğu düşünülmektedir(146). Bazı araştırmacılar, norepinefrin ve dopaminin üremik hastalarda arttığını göstermiş olsalar bile son yapılan çalışmalarda kronik böbrek yetersizliğinde norepinefrin düzeyleri normal ya da düşük bulunmuştur(83). Dolayısıyla sempatik sistemin efferent bacağı sanılanın aksine üremide daha az çalışmaktadır. Ayrıca arteriyel barorefleks mekanizması da bozulmuştur. Bu, diyaliz sırasında kan basıncı regölasyonunun bozulmasına, ayrıca dolaşan katekolaminlerin artmış tonik seviyelerine yol açarak kronik hipertansiyona yol açmaktadır. Ayrıca kan basıncındaki ani değişikliklere karşı kalb hızındaki değişiklikler, kronik böbrek yetersizliği hastalarında sıklıkla bozulmuştur. Bu

bozulmuş barorefleks kalb hızı kontrolü, hipotansiyon meyili olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek derecede görüldüğünden, diyaliz sırasındaki hipotansiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir(76,93,118). Dolayısıyla otonom disfonksiyon, daha çok afferent bacağı etkiler gibi görünmektedir(93,109). Hipotansiyonun bir başka mekanizması da, kronik böbrek yetersizliği ve hemodiyaliz hastalarında, kardiyovasküler sistemin sempatik aktiviteye verdiği yanıtında bozulma olmasıdır. Bu da diyaliz hipotansiyonu ve daha sonra kronik hipotansiyondan sorumludur(19,135). Mann ve arkadaşları deneysel üremi oluşturulan sıçanlarda isoproterenol infüzyonu sonrası azalmış kronotropik yanıt saptamışlardır(104). Campese ve arkadaşları da norepinefrine verilmesine karşı kalb hızı ve kan basıncı değişikliklerinde kontrol gruba göre üremik hastalarda azalmış yanıt saptamışlardır(21). Dolayısıyla azalmış sempatik sistem aktivitesi, azalmış barorefleks yanıt, kardiyovasküler sistem düzeyinde direnç gibi mekanizmalarla kronik böbrek yetersizliği hastalarında hipotansiyon görülmesi olasıdır. Bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarındaki hipotansiyondan otonom nöropatinin sorumlu olup olmadığını anlamak için, normotansif ve hipotansif hemodiyaliz hastaları ve kardiyovasküler barorefleks testler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada normotansif hastalarda hem Valsalva manevrası'na hem de derin solunuma kalb hızı cevabı azalmış, ancak "hand-grip" izometrik egzersiz cevabı korunmuş bulunurken, hipotansif hastalarda ise yüksek katekolamin düzeylerine rağmen izometrik egzersize kalb hızı cevabı azalmış olarak bulunmuştur. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarındaki kronik hipotansiyondan sempatik medyatör azlığı değil, sempatik sisteme karşı hedef organ cevabında direnç gelişmesi sorumlu tutulmuştur(48). Bizim çalışmamızda, 42 hastanın 15'i hipotansif, 15'i normotansif, 12'si ise hipertansif ve hastaların % 59.5(n=25)'nda diyaliz hipotansiyonu mevcuttu. Ancak kronik prediyaliz hipotansiyonu olan ve olmayan diyaliz hastaları arasında kalb hızı değişkenliği parametreleri açısından (gündüz rMSSD dışında) anlamlı fark görülmedi. Her iki grupta da LF ve HF değerleri belirgin düşük (bakınız tablo 21) olmakla birlikte, iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. Zaman-alan analizinde, gündüz RMSSD, hipotansiyonu olmayan grupta hipotansiyonu olan gruba göre anlamlı şekilde daha düşük saptandı; diğer parametreler açısından iki grup arasında fark görülmedi.

Hemodiyaliz hastalarında otonom nöropati varlığını gösteren pek çok çalışma vardır: Otuz hemodiyaliz hastası üzerinde spektral analizi ile frekans alan parametrelerine bakılmış ve sağlıklı bireylere göre LF değerinde (hem yatarak hem de ayakta olan değerlerinde) azalma saptanmıştır ve bu düşüklük kardiyovasküler refleks testleri pozitif olan hastalarda daha belirgin bulunmuştur(174). Fukuta ve ark.(55) tarafından prospektif bir çalışmada, azalmış

kalp hızı değişkenliği saptanan hemodiyaliz hastaları 26 aylık bir dönem boyunca izlenmiş ve ULF, LF/HF değerlerinin kardiyovasküler ölüm ile anlamlı ilişkisi bulunmuştur, ancak bu bağlantının hangi mekanizma üzerinde olduğu bulunamamıştır. Otonom nöropati ve sol ventrikül hipertrofisi üzerine yapılan çalışmaların çoğu diyabetik hastalar üzerine yoğunlaşmıştır. Bir çalışmada, üremik olmayan normotansif diyabetik hastalar kardiyovasküler refleks testlere göre otonom nöropati olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış ve otonom nöropatisi olan grupta sol ventrikül kitle indeksi anlamlı olarak yüksek çıkmıştır(56). Benzer sonuç tip I diyabeti olan hastalarda da bulunmuştur(164). Diyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyovasküler otonom nöropati bağlantısını ortaya koymak için daha önce özellikle diyabetik hemodiyaliz hastalarında birkaç çalışma yapılmıştır. Nishimura ve ark.(119) tarafından yapılan bir çalışmada, diyabetik ve diyabetik olmayan hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül kitle indeksi ve kalp hızı değişkenliğine spektral ve nonspektral yöntemle bakılmıştır. LF, HF değerlerinde, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan diyaliz hastalarına göre daha düşük değerler saptanmıştır. Ayrıca korelasyon analizinde sol ventrikül kitle indeksinin pNN50 ve HF ile negatif korele olduğu, ancak LF/HF ile pozitif korele olduğu bulunmuştur. Diyabetik olmayan diyaliz hastalarında ise kalp hızı değişkenliği parametreleri ile sol ventrikül kitle indeksi arasında korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak, diyabetik hemodiyaliz hastalarında parasempatik aktivitenin azaldığı ve sol ventrikül hipertrofisinin de parasempatik etkinin azalması ile kendini gösteren diyabetik otonom nöropati ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Aynı çalışmada diyabetik olmayan hastalardaki LF azalmasında, diyaliz sırasında sıvı çekilmesi ile hafif düzelme olması nedeniyle, fazla hidrasyonun diyabetik olmayan hastalarda otonom nöropati ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda, sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan grupta kalp hızı değişkenliği parametreleri total, gündüz ve gece olarak değerlendirildi. LF, HF, SDNN, SDNNİ tüm diyaliz hastalarında düşük saptandı (tablo 22'deki normal değerlerle kıyaslandığında). SVH olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında, total ve gece parametrelerinde, anlamlı fark saptanmazken, gündüz holter incelemesinde gündüz rMSSD, pNN50, SDNNİ, LF ve HF değerleri sol ventrikül hipertrofisi olanlarda olmayanlara göre belirgin düşük saptandı (sırasıyla $p=0.014$, $p=0.003$ ve $p=0.032$).

Nishimura ve ark.(119) yaptıkları çalışmada, diyabetik hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül kitle indeksi pNN50, HF ile negatif LF/HF ile pozitif korelasyon gösterirken, diyabetik olmayan hastalarda SVKİ kalp hızı değişkenliği ile korelasyon göstermemiştir(119). Bizim çalışmamızda ise, sol ventrikül kitle indeksi ile otonom nöropatiyi gösteren kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında yapılan korelasyon

analizinde neredeyse tüm kalb hızı değişkenliği parametreleri ve sol ventrikül kitle indeksi arasında negatif korelasyon saptandı(şekil II-III). Sol ventrikül kitle indeksi ile gündüz pNN50, total HF, gece rMSSD ve gece SDNNİ arasında kuvvetli negatif korelasyon saptandı. Bu da hem sempatik sinir sistemi hem de parasempatik sinir sistemi hasarının, sol ventrikül kitle indeksi ile bağlantılı olduğunu gösterdi. LF/HF oranı ile anlamlı korelasyon saptanmadı. Yani, daha önce sol ventrikül kitle indeksi ile otonom nöropati arasındaki ilişki sadece diyabetik hastalarda kanıtlanabilmişken , çalışmamızda diyabetik olmayan hastalarda da sol ventrikül hipertrofisinin üremik otonom nöropati ile bağlantılı olabileceği bulunmuştur. LF/HF oranının değişmemesi ise hem sempatik hem de parasempatik sistemin birlikte ağır derecede etkilenmesi nedeni ile sempatovagal dengenin bozulmuyor gibi görünmesine bağlı olabilir.

LF/HF oranı, normal sağlıklı bireylerde yaşa göre değişiklik göstermekle birlikte 1-2 arasında değişmektedir(tablo 22). Normal sağlıklı bireylerde kalb hızı değişkenliğinin özelliği, kalb hızı ve LF/HF oranında gündüz yükselme olması, gece ise HF'de artış olmasıdır; bu da gündüz sempatik sinir sistemi gece ise parasempatik sinir sisteminin hakim olduğunu gösterir(117). Daha önce amiloidozlu ve amiloidozu olmayan hemodiyaliz hastalarında kalb hızı değişkenliğinin değerlendirildiği bir çalışmada da gece-gündüz ritmi ele alınmış ve amiloidozu olmayan diyaliz hastalarında "circadien" ritmin korunduğu, amiloidozu olan hemodiyaliz hastalarında ise bozulduğu saptanmıştır(148). Bizim çalışmamızda LF/HF oranı gece, gündüz ve total değerlerde normal sınırlarda seyredip SVH olan ve olmayan grup arasında değişiklik göstermedi. Gece ve gündüz LF, HF, ve LF/HF oranları ayrı ayrı incelendiğinde tüm hemodiyaliz hastalarında (hem SVH olan hem de olmayan grupta), gündüz LF/HF oranı gece LF/HF oranına göre(normal sınırlarda seyretmesine rağmen) anlamlı şekilde daha düşük saptandı. Hem sol ventrikül hipertrofisi olan grupta hem de olmayan grupta gündüz LF değerleri, gece LF değerlerine göre daha düşük bulundu; dolayısıyla LF sempatik aktiviteyi gösterdiğinden, tüm hemodiyaliz hastalarında gündüze ait sempatik tonus düşük bulundu. Bu da normal "circadien ritim" ile uyumlu değildir

İnflamasyonun aterogenezde önemli rol oynadığı, çok sayıda çalışma sonucunda kanıtlanmıştır(145). CRP ile aterogenez ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi açıklamak için pek çok mekanizma öne sürülmüştür(69,107,170,173): 1)Vazoreaktivitenin kaybına, adezyon moleküllerinin ekspresyonuna, endotelden kemoatraktan maddelerin salgılanmasına yol açması 2) doku faktör sekresyonunda artma, monosit kemotaksisinin ve

endotel hücrelerine adezyonun artması, reaktif oksijen ürünlerinin salınması, matriks metalloproteinaz-I indüksiyonu, köpük hücresine yol açan okside düşük dansiteli lipoprotein alımının artması 3)anjiotensin II tip I reseptör mRNA ve protein ekspresyonuna, dolayısıyla vasküler düz kas proliferasyonu ve migrasyonuna yol açması 4) CRP nin enzimatik olarak modifiye olmuş LDL'e bağlanması ve komplemanı aktive etmesi 5)endotelial hücrelerden nitrik oksit ve prostasiklin salınımının azalması. İnflamatuvar yanıtın plazma protein komponenti olan CRP nin epidemiyolojik çalışmalar sonucunda kardiyovasküler hastalık gelişiminin prediktörü olduğu düşünülmektedir(138,166) .ESH-ESC(European Society of Hypertension- Cardiology) kılavuzları artık CRP ölçülmesinin primer korumada önemli olduğunu öne sürmektedirler(51). CRP nin sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar vardır(78,180). Daha önce yapılan çalışmalarda metabolik sendrom, yüksek fibrinojen, ya da yüksek kan basıncı olan hastalarda CRP'nin kardiyovasküler riski belirlemede prognostik değer kattığı gösterilmiştir(99,139,152). Iwashima ve ark.(68) tarafından asemptomatik esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, CRP diğer faktörlerden bağımsız olarak sol ventrikül kitle indeksi ile bağlantılı bulunmuş ve CRP ölçülmesinin sol ventrikül hipertrofisinde tek başına prognostik önemi olduğu belirtilmiştir. Wang ve ark.(178) tarafından, periton diyalizi olan kronik böbrek yetersizliği hastalarında da hs-CRP düzeyleri ve sol ventrikül kitle indeksi ile sol ventrikül diastol sonu çapı ile bağımsız ilişki saptanmıştır. Park CW ve ark.(126) tarafından hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ise, CRP'nin interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı ile anlamlı şekilde korele olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sol ventrikül hipertrofisi olan grupta, olmayanlara göre CRP ve inflamasyonun bir diğer göstergesi olarak sedimentasyon değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çok değişkenli lineer regresyon analizinde, sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ile en güçlü ilişkiyi gösteren parametreler yaş, sistolik kan basıncı, CRP ve kalb hızı değişkenliği parametrelerinden rMSSD(P=0.005), gündüz rMSSD, gece VHF, gece HF, gece rMSSD saptandı. Dolayısıyla rMSSD ve HF parasempatik aktiviteyi yansıtan zaman-alan ve frekans- alan analizleri olduğundan, diyaliz hastalarında sol ventrikül kitle indeksi artışı ile en çok parasempatik hasarın ilişkili olduğu gösterildi. Ayrıca hemodiyaliz hastalarındaki otonom disfonksiyonun özellikle gündüz komponenti sol ventrikül hipertrofisi ile daha yakın ilişkili olduğu düşünüldü. Yaş , sistolik kan basıncı ve inflamasyon göstergesi olan CRP'de yükselme olmasının da sol ventrikül kitle indeksindeki artışı etkileyen bağımsız faktörler olduğu gösterildi.

SONUÇ

Kronik düzenli hemodiyaliz tedavisi görmekte olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül hipertrofisi üzerine etki eden faktörler ile birlikte otonom nöropatinin rolünü incelemek üzere yapılan bu çalışmadan, aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

1. Hemodiyaliz hastalarının %70'nde sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır. Sol ventrikül hipertrofisi olanlarda yaş, hipertrofi olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analizde de yaş sol ventrikül kitle indeksini belirleyen bağımsız faktörlerden biridir.
2. Tüm hemodiyaliz hastalarında LF(nu) , HF(nu), SDNN belirgin olarak düşüktür. Ancak sol ventrikül hipertrofisi olanlarda olmayanlara göre bu düşüklük çok daha belirgindir. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında otonom nöropati vardır ve sol ventrikül hipertrofisi ile otonom nöropati ile ilişkilidir.
3. Hem LF(nu) hem de HF(nu) değerlerinin düşük olması ve LF/HF değerinin normal bulunması, hem sempatik hem de parasempatik sistemin ağır derecede tutulduğunu göstermektedir.
4. Hemodiyaliz hastalarında gündüz LF ve gündüz LF/HF değeri, gece LF ve LF/HF değerine göre anlamlı şekilde daha düşüktür. Sempatik sistem aktivitesini yansıtan LF'nin düşük olması , hem sol ventrikül hipertrofisi olan hem de olmayan grupta gündüze ait sempatik tonusun düşük olduğunu göstermiştir. Başka bir deyişle , bizim çalışmamızdaki hemodiyaliz hastalarında sirkadien ritmin bozulduğunu göstermektedir.
5. Sol ventrikül hipertrofisi olanlarda CRP düzeyleri hipertrofi olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analizde de CRP'nin, sol ventrikül kitle indeksine etki eden bağımsız faktörlerden biri olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla hemodiyaliz hastalarındaki sol ventrikül hipertrofisi inflamasyonla ilişkilidir.
6. Hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül kitle indeksi ile en çok ilişkisi olan parametreler rMSSD(total, gündüz ve gece), yaş, CRP ve sistolik kan basıncı

bulunmuştur. Zaman-alan analizi olarak rMSSD, parasempatik sistemi temsil ettiğinden, hemodiyaliz hastalarında sol ventrikül hipertrofisinde parasempatik hasarın daha etkili olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Agarwal A, Anand IS, Sakhuja V&Chugh KS. Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 40: 489-495.
2. Allard MF, Henning SL, Wambolt RB et al. Glycogen metabolism in the aerobic hypertrophied rat heart. *Circulation* 1997; 96: 676–682.
3. Allard MF, Schönekeess BO, Henning SL et al. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts. *Am J Physiol* 1994; 267:H742-H750.
4. Amami K, Tornig J, Flechtenmacher Ch, Nabokov A, Mall G, Ritz E. Bloodpressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uremia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:2045-2048.
5. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activations of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1814-1819.
6. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int* 1998; 54:S78-S85.
7. Amann K, Schwarz U, Törnig J, Stein G, Ritz E: Anomalies cardiaques au cours de l'uremie chronique, in *Actualities nephrologiques Jean Hamburger, Medecine-Sciences*, 1997, Flammarion, Paris, pp1-15.
8. Amann K, Wiest G, Klaus G, Ritz E, Mall G. The role of parathyroid hormone in the genesis of interstitial cell activation in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1814-1819.
9. Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analysis of myocardium during physiological growth and induced cardiac hypertrophy. A review. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1140.
10. Axelrod S, Gordon D, Shannon DC, Barger AC. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantati and probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
11. Axelrod S, Lischner M, Oz O, et al. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: An objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987; 45: 202-206.

- 12.** Ayus JC, Go AS, Valderrabano F, Verde E, Vinuesa SG , et al. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin< 10 g/dl. *Kidney Int* 2005; 68(2): 788-95.
- 13.** Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carenza P, Cobelli C, Thomaseth K. Power spectral analysis of heart rate variations improves assesment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41:633-640.
- 14.** Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart rate period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.
- 15.** Bikkina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1111.
- 16.** Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1354-1357.
- 17.** Borsboom H, Smans L, Cramer MJM, Kelder JC et al. Long term blood pressure monitoring and echocardiographic findings in patients with end-stage renal disease. *Net J Med* 2005; 63(10): 399-406.
- 18.** Breisch EA, White FC, Bloor CM. Myocardial characteristics of pressure overload hypertrophy: A structural and functional study. *Lab Invest* 1984; 51:333.
- 19.** Brodde O-E, Daul A. Alpha- and beta-adrenoceptor changes in patients on maintenance hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1984; 41:99-107.
- 20.** Buttrick P, Malhotra A, Factor S et al. Effect of aging and hypertension on myosin biochemistry and gene expression in the rat heart. *Circ Res* 1991; 68:645.
- 21.** Campese VM, Iseki K, Massry SG. Plasma catecholamines and vascular reactivity in uremic and dialysis patients. *Contrib Nephrol* 1984; 41: 90-98.
- 22.** Campese V& Kojosov E: Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25: 878-882.
- 23.** Campese VM, Romoff MS, Levitan D , et al. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1981; 20: 246-253.
- 24.** Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S, Traverso GB, Garberg V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881-886.

25. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S: Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 659-664.
26. Cerati D, Schwartz PJ. Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res.* 1991; 69: 1389-1401.
27. Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol.* 1975; 228: 775-780.
28. Christe ME, Rodgers RL. Altered glucose and fatty acid oxidation in hearts of the spontaneously hypertensive rat. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26:1371-1375.
29. Cloarec-Blanchard L, Girard A, Houhou S, Grünfeld JP, Elghozi JL: Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uraemic patients. *Kidney Int* 1992; 37: S14-18.
30. Colan SD, Sanders SP, Borow KM. Physiologic hypertrophy: Effects on left ventricular systolic mechanics in athletes. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:776.
31. Conny MA, Louis AA, Jeroen CW. Heart rate variability. *ANN Intern med* 1993; 118: 436-447.
32. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CMT, Consentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *NEJM* 1992; 327: 1912-1918.
33. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1066-1068.
34. Davidson JK: Clinical Diabetes Mellitus. A problem-oriented approach, Second Ed. Thieme Medical Publisher, New York, George Thieme Verlag Stuttgart, 1991.
35. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer A, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251-1260.
36. Demuth K, Blacher J, Guerin AP, Benoit M-O, Moatti N, Safar ME, London GM. Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:375-389.
37. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1986; 57:450.
38. Devereux RB, Gockowski K, Tarazi RC. Left ventricular mass and wall thickness in hypertension. *Am J Cardiol* 1979; 44: 936.

39. Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1993; 14: 8-15.
40. Devereux RB, Pickering TG, Harschfield GA, Kleinert HD, Denby L, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; 68: 470-476.
41. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-618.
42. Devereux RB, Roman MJ, Ganau A et al. Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension* 1994; 23(Part I):802.
43. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292(19): 2350-2356.
44. DiFrancesco D, Ferroni A, Mazzanti M, Tromba C. Properties of the hyperpolarizing-activated current in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. *J Physiol(LOND)*. 1986; 377: 61-88.
45. Do E, Baudet S, Verdys M et al. Energy metabolism in normal and hypertrophied right ventricle of the ferret heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 1903–1913.
46. El Alaoui-Talibi Z, Guendouz A, Moravec M et al. Control of oxidative metabolism in volume-over-loaded rat hearts: effect of propionyl-L-carnitine. *Am J Physiol* 1997; 272: H1615–H1624.
47. El Alaoui-Talibi Z, Landormy S, Loireau A et al. Fatty acid oxidation and mechanical performance of volume-overloaded rat hearts. *Am J Physiol* 1992; 262:H1068-H1074.
48. Esforzado AN, Cases AA, Bono IM, Lopez-Pedret J, Revert TL. Autonomic dysfunction in chronic hypotension associated with uremia. *Med Clin (Barc)* 1994; 102(8): 285-9.
49. Ewing DJ, Clark BF: Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *BMJ* 1982;285:916.
50. Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron* 1975; 15:424-429.
51. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
52. Ferrans VJ. Morphology of the heart in hypertrophy. *Hosp Pract* 1983; 18:67.

- 53.** Frank H, Heusser K, Höffken B, Huber P, Schieder RE, Schobel HP. Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis in parameters in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(2): 832-40.
- 54.** Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Munay DC, Bane PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024-2031
- 55.** Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, Sakat S, Mukai S et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end stage renal disease on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 318-325.
- 56.** Gambardella S, Frontoni S, Spallone V, Maiello MR, Civetta E, Lanza G, Sandric S, Menzinger G, Lanza GA. Increased left ventricular mass in normotensive diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Hypertens* 1993; 6(2): 97-102.
- 57.** Gardin JM, Henry WL, Savage DD, Ware JH, Burn C, Borer JS. Echocardiographic measurements in normal subjects: evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *J Clin Ultrasound* 1979; 7: 439-447.
- 58.** Gardin JM, Savage DD, Ware JH, Henry WL. Effect of age, sex and body surface area on echocardiographic left ventricular wall mass in normal subjects. *Hypertension* 1987; 9(supplII):II-36-II-39.
- 59.** Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H, Flack J, Gidding S, et al. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women: the CARDIA study. *Circulation* 1995; 92: 380-387.
- 60.** Gerds E, Okin PM, Simone G, Cramariuc D, Wachtell K, Boman K, Devereux RB. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment. *Hypertension* 2008; 51: 1109.
- 61.** Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FCP. Echocardiographic assesment of a normal adult aging population. *Circulation* 1987; 56: 273-8.
- 62.** Heidbreger E, Schafferhause K, Heidland A: Autonomic neuropathy in chronic renal insufficiency:Comparative analysis of diabetic and nondiabetic patients. *Nephron* 1985; 41:50-56.
- 63.** Helak JW, Reichek N. Quantitation of human left ventricular mass and volume by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 63:1398
- 64.** Henry WL, Gardin JM, Wane JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age .*Circulation* 1980; 62: 1054-1061

65. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1965; 87: 814-826.
66. Huston TP, Puffer JC, Rodney WM. The athletic heart syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313:24.
67. Hüting J, Kramer W, Schütterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 284-290.
68. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. C-reactive protein, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertens Res* 2007; 30:1177-1185.
69. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44:6-11.
70. Jiang JP, Hou FF, Gao LZ, Pan YB, Yang NS, Chen W, Shu GY et al. Improvement of left ventricular hypertrophy by anemic-correcting erythropoietin therapy in chronic renal insufficiency. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2005; 44(1):25-9.
71. Kannel WB, Abbott RD. A prognostic assessment of left ventricular hypertrophy and unrecognized myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J* 1986; 111:391.
72. Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D. Population implications of ECG left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987; 60:851.
73. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1970; 72:813.
74. Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure. Insights from the Framingham study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(Suppl 6): S135.
75. Kaymaz C, Koylan N. Kalb hızı değişkenliği. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 1994; 57:111-114.
76. Kersch ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis induced hypotension. *NEJM* 1974; 290: 650-653.
77. Kiley JE: Neurological aspects of dialysis. *Clinical Dialysis*, Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, Appleton and Lange, Second edition, 1990,546-547.
78. Kim BS, Jeon DS, Shin MJ, et al. Persistent elevation of C reactive protein may predict cardiac hypertrophy and dysfunction in patients maintained on hemodialysis.

79. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
80. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114(5): 345-52.
81. Kreger B, Cupples LA, Kannel WB. The electrocardiogram in prediction of sudden death. Framingham Study experience. *Am Heart J* 1987; 113:377.
82. Krumholtz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72:310.
83. Ksiqzek A. Dopamine beta-hydroxylase activity and catecholamine levels in the plasma of patients with renal failure. *Nephron* 1979; 24: 170-173.
84. Kücheren HF, Kuebler WW. Diagnosis of left ventricular hypertrophy by echocardiography. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(Suppl 5): S81.
85. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction). Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
86. Lauer MS, Anderson KM, Kannel Wb. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991; 266(2).
87. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. The Kidney, Brenner and Rector(Eds), Saunders, fifth ed., 1996, 2470-2475.
88. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O: Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:125-134.
89. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Study *Am J Cardiol* 1987; 60:560.
90. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med* 1990; 332:1561-1566.
91. Levy D, Kannel WB, Garrison RJ, Savage DD, Catelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *NEJM* 1990; 323: 2424, 1706-1707.

- 92.** Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res.* 1971; 29:437-445.
- 93.** Lilley JJ, Golden J, Stone RA. Adrenergic regulation of blood pressure in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1976; 57:1190-1200.
- 94.** Lip GYH. Regression of Left Ventricular Hypertrophy and Improved Prognosis. *Circulation* 2001; 104:1582.
- 95.** Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101: 8-10.
- 96.** London GM, Guerin AP, Marchais S. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Blood Purif* 1994; 12:277-283.
- 97.** London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F: Contributive factors to cardiovascular hypertrophy in renal failure. *Am J Hypertens* 1989 ; 2: 261-265,,a
- 98.** 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: Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786-2796.
- 99.** Lowe GD, Sweetnam PM, Yarnell JW, et al. C-reactive protein , fibrin D-dimer, and risk of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1957-1962.
- 100.** Malik M et al. Heart rate variability: Standards of measurement , physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
- 101.** Malik S, Winney RJ, Ewing DJ. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 1986;43:191-195.
- 102.** Mallamaci F, Zoccali C, Ciccarelli M, Briggs JD:Autonomic function in uraemic patients treated by hemodialysis or CAPD and in transplant patients. *Clin Nephrol* 1986; 25:175-180.
- 103.** Malliani A. Cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1982; 94:11-74.
- 104.** Mann JFE, Jakobs KH, Riedel J, Ritz E. Reduced chronotropic responsiveness of the heart in experimental uremia. *Am J Physiol* 1986; 250:H846-H852.
- 105.** Maron BJ. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:190.
- 106.** Massimetti C, Pontillo D, Feriozzi S, Constantini S, Capezzuto A, Ancarani E. Impact of recombinant human erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy and cardiac function in dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16(6): 317-24.

- 107.** Mazer SP, Rabbani LE. Evidence for C-reactive protein's role in vascular disease: atherothrombosis, immunoregulation and CRP. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 95-105.
- 108.** McCullagh WH, Covell JW, Ross J Jr. Left ventricular dilation and diastolic compliance changes during chronic volume overloading. *Circulation* 1972; 45:942.
- 109.** McLeod FG. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. In: Bannister R, ed. *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. Oxford University Press 1988; 615-616.
- 110.** Meerson FZ. The myocardium in hyperfunction, hypertrophy, and heart failure. *Circ. Res.* 1969; 25(Suppl. 2):1.
- 111.** Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 1079-1084.
- 112.** Missouris CG, Forbat SM, Singer DRJ, et al. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:1005.
- 113.** Montessuit C, Papageorgiou I, Remondino-Müller A et al. Post-ischemic stimulation of 2-deoxyglucose uptake in rat myocardium: role of translocation of Glut-4. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30:393–403.
- 114.** Montessuit C, Rosenblatt-Velin N, Lerch R. Metabolic changes in cardiac hypertrophy. *Heart and Metabolism* 2000;9:3.
- 115.** Montessuit C, Thorburn A. Transcriptional activation of the glucose transporter GLUT1 in ventricular cardiac myocytes by hypertrophic agonists. *J Biol Chem* 1999; 274: 9006–9012.
- 116.** Naik RB, Mathias CJ, Wilson CA. Cardiovascular and autonomic reflexes in hemodialysis patients. *Clin Sci* 1981;60:165-170.
- 117.** Nakagawa M, Iwao T, Ishida S, Yonemochi H, Fujino T, Saikawa T, Ito M. Circadian rhythm of the signal averaged electrocardiogram and its relation to heart rate variability in healthy subjects. *Heart* 1998 ;79: 493-496.
- 118.** Nies AS, Robertson D, Stone WJ. Hemodialysis hypotension is not the result of uremic peripheral autonomic neuropathy. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 395-402.
- 119.** Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Fukuda T, Okino K, Yamamoto N, Nakamura N, Yoshikawa T, Takahashi H, Ono T. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular hypertrophy in diabetic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(10): 2532-2538.

- 120.** Okin PM, Devereux RB, Jern Sverker, Kjeldsen S, Julius S et al. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy During Antihypertensive Treatment and the Prediction of Major Cardiovascular Events. *JAMA* 2004;292:2343-2349.
- 121.** Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris K, Jern S, Kjeldsen S, Julius S et al . Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Decreased Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension. *JAMA* 2006 ; 296: 1242-1248.
- 122.** Omboni S, Parati G, Di Rienzo M, Wieling W, Mancia G. Blood pressure and heart rate variability in autonomic disorders: A critical review . *Clin Auton Res* 1996; 6: 171-182.
- 123.** Özkahya M, OK E, Cırt M, Aydm S, Akçiçek F, Mees EJD. Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by volume control without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1489-1493
- 124.** Özkahya M, Toz H, Özerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJD. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Journal of Nephrology* 2002; 15(6): 655-660.
- 125.** Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assesment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23:143-153.
- 126.** Park CW, Shin YS, Kim CM, Lee SY, Yu SE, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(6): 1340-1.
- 127.** Paternostro G, Clarke K, Heath J et al. Decreased GLUT-4 mRNA content and insulin-sensitive deoxyglucose uptake show insulin resistance in the hypertensive rat heart. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 205–211.
- 128.** Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscone T et al. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 246–253.
- 129.** Pearson AC, Pasierski T, Labovitz AJ. Left ventricular hypertrophy: Diagnosis, prognosis and management. *Am. Heart J.* 1991; I21:148.
- 130.** Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A ve ark. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991; 324:295.
- 131.** Pickering TG, Gribbin B, Olevor DO. Baroreceptor sensitivity in patients on long-term hemodialysis. *Clin Sci* 1972; 43: 645-657.

- 132.** Pickup J, Williams G. Textbook of Diabetes. Vol 1, Blackwell Scientific Publication, Oxford , London, 1991.
- 133.** Pinsky WW, Lewis RM, Hartley CJ, Entman ML. Permanent changes of ventricular contractility and compliance in chronic volume overload. *Am. J. Physiol.*1979; 237:H575.
- 134.** Pritzl N, Zak R. Molecular biology of myocardial proteins. *Circulation* 1987; 75(Suppl I):85.
- 135.** Rascher W, Schomig A, Kreye V, Ritz E. Diminished vascular response to noradrenaline in experimental chronic uremia. *Kidney Int* 1982; 21: 20-27.
- 136.** Remondino-Müller A, Roesnblatt-Velin N, Montessuit C et al. Alterations of mRNA expression of regulatory proteins of metabolism in remote myocardium following infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:A85.
- 137.** Ren JF, Hakki AH, Kotler MN, Iskandrian AS. Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of increased left vent mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1224-1231.
- 138.** Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *NEJM* 1997; 336: 973-979.
- 139.** Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; 109: 2818-2825
- 140.** Rockel A, Henneman H, Sternagel-Haase I, Heidland H: Uraemic sympathetic neuropathy after hemodialysis and transplantation. *Eur J Clin Invest* 1979; 9:33-39.
- 141.** Romhilt DW, Estes EH. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968;75:752.
- 142.** Rosenblatt-Velin N, Brink M, Delafontaine P et al. Angiotensin II increases GLUT-1 mRNA gene expression in rat myocardium [abstract]. *Eur Heart J* 1999; 20: S600.
- 143.** Rosenblatt-Velin N, Papageorgiou I, Terrand J et al. Progression from hypertrophy to heart failure is associated with upregulation of GLUT1 [abstract]. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: A77.
- 144.** Ross J Jr, Sonnenblick EH, Taylor RR, Covell JW. Diastolic geometry and sarcomere length in the chronically dilated canine left ventricle. *Circ Res* 1971; 28:49.
- 145.** Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *NEJM* 1999; 340:115-126.
- 146.** Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO, Victor RG. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:1053-1062.

- 147.** Rovedre MT. Heart rate variability. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi* 2007; cilt 5: sayı 1: 26-29.
- 148.** Rubinger D, Sapoznikov D, Pollak A, Popovtzer MM, Luria MH. Heart rate variability during chronic hemodialysis and after renal transplantation : studies with and without systemic amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 10: 1972-1981.
- 149.** Sack MN, Disch DL, Rockman HA et al. Arole for Sp and nuclear receptor transcription factors in a cardiac hypertrophic growth program. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6438-6443.
- 150.** Sack MN, Rader TA, Park S et al. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2837–2842.
- 151.** Safar ME, Lebner JP, Vincent MI et al. Echocardiographic dimension in borderline and sustained hypertension. *Am J cardiol* 1979; 44:390
- 152.** Saijo Y, Yoshioka E, Fukui T, Kawaharada M, Kishi R. Metabolic syndrome, C-reactive protein and increased arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res* 2006; 29: 589-596.
- 153.** Salcedo EE, Gockowski K, Tarazi RC. Left ventricular mass and wall thickness in hypertension. *Am J Cardiol* 1979; 44:936.
- 154.** Sanya EO, Ogunniyi A. Cardiovascular autonomic neuropathy in non-diabetic Nigerian patients with chronic renal failure. *West Afr J Med* 2004; 23(1): 15-20.
- 155.** Santalucia T, Boheler KR, Brand NJ et al. Factors involved in GLUT-1 glucose transporter gene transcription in cardiac muscle. *J Biol Chem* 1999; 274: 17626-17634.
- 156.** Schimieder RE , Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *JAMA* 1996;275:1507-1513.
- 157.** Solders G, Persson A& Gutierrez A. Autonomic dysfunction in non-diabetic terminal uraemia. *Acta Neurol Scand* 1985;71:321-327.
- 158.** Soriano G, Eisinger RP. Abnormal response to the Valsalva maneuver in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1972; 9: 251-256.
- 159.** Stefanski A, Schmidt KG, Waldheer R, Ritz E: Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney INT* 1996; 50: 1321-1326.
- 160.** Strauer BE. Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for development and prevention of heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65:34G.
- 161.** Takahashi H, Matsuo S, Toriyama, et al. Autonomic dysfunction in hemodialysis patients with persistent hypotension. *Nephron* 1996; 72: 418-423.

- 162.** Tan E, Taegtmeier H. Mechanisms of cardiac hypertrophy in systemic hypertension: A critical review. *J Appl Cardiol* 1986; 1:329.
- 163.** Tardy-Cantalupi I, Montessuit C, Papageorgiou I et al. Effect of transient ischemia on the expression of glucose transporters GLUT-1 and GLUT-4 in rat myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:1143–1155.
- 164.** Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz T, Larsson HB, Jensen GB, Hilsted J. Left ventricular dysfunction in normotensive Type I diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med* 2004; 21(6): 524-30.
- 165.** Thanakitcharu P, Siriwiwatanakul N. Hemoglobin response and influence on left ventricular hypertrophy after 24-week treatment of a biosimilar epoetin-alfa in hemodialysis patients with anemia. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90(12):2574-86.
- 166.** Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of CRP to the risk of the cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.
- 167.** Troy BL, Pombo J, Racheley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 1972; 45:602.
- 168.** Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraishingham RC, Raine AEG, Baker LRI. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724-728.
- 169.** Van Ravenswaaij-Arts Cma, Kollee Laa, Hopman Jcw, Stoelinga Gba, Van Gejin HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118:436-447
- 170.** Venugol SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that CRP decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439-1441.
- 171.** Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Porcellati C. Sex differences in echocardiographic indices of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension. Influence of age and pressure levels over 24 hours. *G Ital Cardiol* 1990; 20(10): 940-8.
- 172.** Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcelatti C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
- 173.** Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.

- 174.** Vita G, Bellinghieri G, Trusso A, Costantino G, Santoro D, Monteleone F, Messina C, Savica V. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 1999; 56: 232-237.
- 175.** Vita G, Dattola R, Calabro R , et al. Comparative analysis of autonomic and somatic dysfunction in chronic uremia. *Eur Neurol* 1988; 28: 335-340.
- 176.** Vita G, Savica V, Puglisi RM, Marabello L, Bellinghieri G&Messina C. The course of autonomic neural function in chronic uraemic patients during haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:1022-1025.
- 177.** Vlahakos DV, Hahalis G, Vassilakos P, Marathias KP, Geroulanos S. Relationship between left ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1764-1770.
- 178.** Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2186-2194.
- 179.** Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978; 2:52-53.
- 180.** Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Yoshikawa J, Asada A. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2116-2123.
- 181.** Yıldız A, Sever MS, Demirel S, Akaya V, Türk S, Türkmen A, Ecder T, Ark E. Improvement of uremic autonomic dysfunction after renal transplantation: a heart rate variability study. *Nephron* 1998; 80: 57-60.
- 182.** Zak R. Cardiac hypertrophy: Biochemical and cellular relationship. *Hosp Prac* 1983; 18:85.
- 183.** Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS: Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2768-2774.

- 184.** Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 70-77.
- 185.** Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Cataliotti A, Malatino LS. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end stage-renal disease. *Hypertension* 2002; 40(1):41-46.