

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI NEFROLOJİ BİLİM DALI
Prof Dr. Ercan OK

PERİTON VE HEMODİYALİZ HASTALARINDA KARDİAK
ARİTMİLER VE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Hamad DHEİR

TEZ SORUMLUSU

Doç. Dr. Gülay AŞÇI

İzmir 2009

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	2
Kısaltmalar.....	3
Önsöz	4
Giriş	5-
Amaç ve Yöntemler.....	-
Sonuçlar.....	-
Tartışma.....	-
Özet	-
Kaynakça	-

ÖNSÖZ

Nefroloji bilim dalında nefroloji uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, ihtiyaç duyduğum her zaman değerli katkılarını gördüğüm; İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ercan Ok; değerli hocalarım, sayın Prof. Dr. Ali Başçı, sayın Doç. Dr. Hüseyin Töz, sayın Doç. Dr. Mehmet Özkahya ve Doç Dr. Gülay Aşçı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca arkadaşlık ve dostuklarını yanımda hissettiğim; Uzm. Dr. Meltem Seziş, Uzm. Dr. Fatih Kircelli, Uzm. Dr. Devrim Bozkurt, Uz Dr Ebru Sevinç, Uzm Dr Mumtaz Yılmaz, Uzm. Dr. Ender Hür, Uzm. Dr Özkan Güngör ve Uzm. Dr. Erhan Tatar'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Hamad Dheir

Aralık 2009

Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda renal replasman tedavisi başlandığı zaman normal kalbin yapısal ve fonksiyonel yapıya sahip olması son derece nadirdir. Çünkü bu hasta popülasyonunda hipertansiyon, hipervolemi ve anemi gibi birçok komplikasyon birliktelik göstermektedir (1-3). Diyaliz tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemelere rağmen diyaliz uygulanan hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski ve buna bağlı ölüm oranları normal popülasyona göre daha yüksektir (4-6). Amerika birleşik devletlerinin verilerine göre SDBY olan hastalardaki yıllık mortalite oranı %20 olup kardiyovasküler mortalite oranı normal popülasyona göre 10-100 kat daha yüksektir (7). Yine Amerika renal bilgi sistemine (USRD 2006) göre prevalan diyaliz hastalarındaki yıllık ölüm oranı 230 ölüm/1000hasta/yılı olarak belirtilmiştir. Hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) uygulanan hastaların kardiyovasküler nedeni ölüm oranı %43 saptanmıştır. Aritmik mekanizmalarla açıklanan ölüm oranları PD hastalarda %58, HD hastalarda %64 saptanmıştır (8).

SDBY ve renal replasman tedavi modelleri

Literatürde, özellikle mortalite açısından hem HD hem de PD metotlarını karşılaştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak yapılan bu çalışmalar farklı araç ve yöntemler ile düzenlendiği için tam olarak değerlendirilememiştir.

HD yaklaşımında; hipervolemi, prediyaliz hipertansiyon, hipotansiyon atak sayısı fazlalığı, elektrolitlerdeki hızlı değişim sonucu ortaya çıkan metabolik anormallikler ve iki diyaliz arasında geçen aralığın uzun olması sık görülen sorunlardır. PD yaklaşımında ise hızlı elektrolit değişimine bağlı sorunlar hemen hiç görülmemektedir. PD yaklaşımında; süreklilik, sabit volum ve elektrolit durumları sözkonusudur.

HD hastalarında meydana gelen kardiyak ve ani ölümler genellikle hafta sonunu takip eden pazartesi ve salı günlerinde daha sık görülmektedir. PD hastalarında ise böyle bir durum sözkonusu değildir. USRD sistem bilgileri kullanılarak 1977- 1997 yılları arasında 375,482 ölüm incelendiğinde; HD hastalarında 283,015 ölüm, PD hastalarında ise 42,506 ölüm olduğu saptanmıştır. HD grubunda; 128,861 kardiyak nedenli ölüm, 45,940 ani ölüm; PD hastalarında ise; 19,752 kardiyak ölüm, 6755 ani ölüm ortaya çıkmıştır. Pazartesi-Çarşamba-Cuma grubu olan diyaliz hastalarında pazartesi günlerinde diğer günlere göre gelişen ani ölüm ve kalp ölüm oranları sırasıyla; %20.8 (P=0.002) ve %20.2 (P=0.0005) saptanmıştır. Benzer sonuçlar Salı-Perşembe-Cumartesi grubu için de gösterilmiştir. PD hasta grubunda görülen kardiyak ve ani ölümler haftanın günlerinde neredeyse eşit dağılım sergilemiştir (9).

PD yaklaşımının HD yaklaşımına göre bazı durumlarda daha iyi olduğu belirtilmektedir.1- Non-diyabetik ve genç diyabetik PD hastaların, eşit veya daha iyi sağ kalım oranına sahip olduğu, 2- İlk 1-2 yılda daha düşük ölüm riskleri olduğu gösterilmiştir. Yaşlı diyabetik hastalar için daha farklı sonuçlar bildirilmiştir; sağkalım açısından, Avrupa kökenli yaşlı-diyabetik hastalar için PD ile HD arasında benzer sonuçlar olduğu, 45 yaş üstü HD uygulanan Amerikan hastalarda ise daha iyi sağ kalım oranına sahip olduğu gösterilmiştir (10-18).

Ganesh ve ark.'ları (11) tarafından 107,922 diyaliz (HD veya PD) başlanan hastalar üzerinde yapılan 2 yıllık çalışmada; diyabetik-koroner arter hastalığı olan PD hastaların mortalite riski diyabetik-koroner hastalığı olmayan HD hastalarına göre daha yüksek saptanmış (RR (PD: HD)= 1.23; CI,1.12- 1.34). Aynı zamanda diyabeti olmayan PD hastalardaki koroner arter hastalığı (KAH) varlığında mortalite riski daha yüksek saptanmış (RR (PD: HD)= 1.20; CI, 1.10-1.32).

Benzer şekilde **Stack ve ark.**'ları (13); konjestif kalp yetmezliği (KKY) açısından araştırdıkları çalışmada KKY varlığında diyabetik PD hastalarında mortalite riskinin HD hastalarına göre daha yüksek olduğunu saptamışlar (RR: 1.30 (PD: HD): CI, 1.20- 1.41), non-diyabetik KKY'li hastalarda ise RR:1.24: CI, 1.14-1.35).

Ani kalp Ölümü- Kardiyak aritmiler

Ani kalp ölümleri (AKÖ), iskemik koroner kalp hastalığı veya non-iskemik mekanizmalarla tetiklenen ölümcül aritmiler sonucu meydana gelen kardiyak arrest olarak tanımlanmaktadır. AKÖ; normal populasyonda %0.36-1.28/yıl sıklığında görülmektedir (19-20). SDBY'li hastalardaki kardiyak arrest veya aritmilerin görülme sıklıkları oldukça yüksektir. Bu oran tüm ölümlerin yaklaşık %22'si oluşturup yaşla

beraber daha da artmaktadır; 20-44 yaş grubu için 20/1000 hasta/yıl, 45-64 yaş grubu için 37/1000 hasta/yıl, 65 yaş ve üstü grubu için ise 69.5/1000 hasta/yıl saptanmış (21- 24).

SDBY olan hastalarda gelişen AKÖ ile ilişkili birçok potansiyel risk faktörü bildirilmektedir. Sol ventrikül hipertrofinin yüksek prevalansı ve insidansı, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, ileri yaş, diyabetes mellitus, erkek cinsiyeti, damar yolu için kateter kullanımı, endotel disfonksiyonu, vasküler kalsifikasyon, inflamasyon (yüksek C-reaktif protein), yakın zamanda kan transfüzyonu ve hospitalizasyon risk faktörleri olarak yer almaktadır (9, 25- 28).

Diyaliz hastalarında AKÖ'lerin çoğunun ventriküler aritmiler ve hiperkalemiden kaynaklandığı görülmüştür (29,30). Ayrıca bu hasta popülasyondaki koroner arter hastalığı gelişme riskinin yüksek olması kötü otonomik disfonksiyonu ve kalp hızı değişkenliğindeki (KHD) azalmaya neden olabilir ki bu da AKÖ'ü tetikleyebilir (31). Yine de ileri yaş, stres, uyku apneleri, erkek cinsiyet ve diyabetes mellitus, KHD'ini değiştiren diğer risk faktörler arasında yer almaktadır.

Hemodiyaliz- Kardiyak aritmiler

Ventrikular erken kompleksi (VEK) ve supraventriküler erken kompleksi (SEK) sıklıkları oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Yapılan çalışmalarda VEK sıklığı % 5-75, SEK sıklığı ise % 20- 88 arasında gösterilmiş (32, 33).

Kardiyovasküler mortalite ve kardiyak aritmileri tetikleyen birçok faktör yer almaktadır; altta yatan koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, prediyalitik hipertansiyon, diyaliz sırasındaki hipotansiyon atakları, kan basıncında ve elektrolitlerdeki (özellikle

potasyum) hızlı değişim, metabolik asidoz, hipervolemi ve diyaliz seansı süresinin kısa olmasıdır. Bu prediktör faktörler ventriküler fonksiyonunu bozabilir. Özellikle koroner kalp hastalığı olanlar ve negatif inotrop tedavisi uygulanan hastalarda kalbin fonksiyonları ve yapısını değiştirip kardiyak mortalite ve aritmi sıklığını tetikleyebilir (34- 39).

Bleyer ve ark.'ları, ani kalp ölümü gerçekleşen 80 HD hastası üzerinde yaptıkları geriye dönük çalışmada, ventriküler aritmilerin genellikle diyaliz seansı uygulamasının ilk 12 saatinde, seansın 48- 60 saatinde ve daha sık olarak 60- 72 (hafta sonu sonrası) ortaya çıktığı gösterilmiş (40).

Periton diyalizi- Kardiyak aritmiler

Kardiyak aritmiler ile ilgili çalışmalar daha çok hemodiyaliz popülasyonu üzerinde yapılmış. Periton hastalarındaki kardiyak aritmiler hakkında çelişkili bilgiler mevcut.

Alpert ve ark.'ları tarafından derlenen metaanalizde; CAPD'nin aritmojenik olduğuna dair herhangi bir kanıt gösterilmemiş. Bir tane çalışmada, PD hastalarında görülen sol ventrikül hipertrofisi ventriküler aritmiler için bir risk faktör olduğu vurgulanmış (41, 42).

HD ve PD hastalardaki ventriküler aritmi açısından yapılan karşılaştırmalı çalışmada; sol ventrikül hipertrofisi CAPD grubunda %52'sinde saptanırken HD grubunda ise %93 oranında saptanmış (P= 0.0008). Ağır kardiyak aritmiler (Lown 3- 4) CAPD grubun sadece % 4'ünde görülürken HD grubunda ise % 33 (P= 0.0149). Sonuç olarak, bu çalışmada CAPD hastalarındaki sol ventrikül hipertrofisi sıklığının daha az olması kardiyak aritmilerin daha az görüleceği anlamına gelebilir (43).

HD ve PD hasta populasyonunda kalp hızı değişkenliği

Fizik muayene ve laboratuvar olarak kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan bireylerdeki kardiyak aritmiler çok net tanımlanamamıştır. Kalp hızı, otonomik sinir sistemleri olan sempatik ve parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. KHD; atımdan atıma R-R intervallardaki değişim (R-R variability) ile ölçülen kalp hızını gösterir.

Otonomik sinir sistemi; kalp atımı, solunum aktivitesi ve kan basıncı ile ilgili uyarıları santral sinir sistemden periferik sinir sisteme iletir. Normal bireylerde, (kardiyovasküler hastalığı olmayan) kalp hızı atımdan atıma büyük değişiklikler gösterebilmektedir. Bu durum, birçok faktörden etkilenmektedir; inspirasyonda artar, ekspirasyonda azalır, gece ve gündüzleri değişir, heyecan ve ekzersiz gibi faktörlerden etkilenebilir (44- 47).

KHD; kalp hastalıkları (iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları), inme, multipl skleroz, SDBY ve diyabetes mellitusu olan hastalardaki ani kalp ölümleri belirlemek için kullanılmaktadır (48- 52).

KHD, insanlardaki kardiyak otonomik fonksiyonunu ve kardiyovasküler olayların belirlenmesinde non-invaziv, ucuz bir yöntemdir. Özellikle koroner arter hastalığına bağlı gelişen ventriküler aritmilerin belirlenmesinde katkısı olduğu vurgulanmaktadır (53,54). KHD, en çok iki klinik durumlarda kullanılmaktadır. Birinci durum; akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen aritmileri, tüm nedenlere bağlı ölümleri ve kalp kökenli ölümleri belirlemek için, ikinci durum ise diyabet durumlarındaki otonomik nöropatileri belirlemek için kullanılmaktadır.

Framingham çalışmasında normal populasyonda KHD azalması, kalp kökenli olayların gelişme riski ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş (55). Yine de normal populasyonda, vaka-kohort yaklaşımı ile yapılan bir çalışmada, KHD'deki azalma ile koroner arter hastalığı ve mortalite gelişme riski arasında pozitif bir ilişki saptanmış (56).

Böbrek yetersizliği olmadan diyabetes mellitus, akut miyokard infarktüsü sonraki dönem ve anemi durumlarında KHD'de azalma rapor edilmiş. Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sonrası gelişen ventriküler aritmiler, ani kalp ölümünü tetiklemektedir. AMİ sonrası özellikle kalbin parasemptomatik aktivitesi azalır. Bu süreç birkaç hafta ya da ay sonrası tekrar normal hale döner (57- 59). Bu konu ile ilgili ilk sonuçlar 1978 yılında **Wolf ve ark.**'ları (60) yaptıkları çalışmada gösterilmiş. 176 hastanın AMİ sonrası düşük KHD (R-R aralığındaki değişkenlik <32 ms) artmış mortalite ile ilişkisi bulunmuş. Daha sonra yapılan ayrıntılı çalışmada; toplam 808 AMİ hastasında 24 saatlik holter-EKG ile KHD değerlendirilmiş. Ortalama 31 ay izlem sonrasında 127/808 ölüm saptanmış. 43/127 ölüm'de 24 saatteki tüm normal RR aralıklarının standart deviyasyonu (SDNN) <50 ms saptanmış. Bu hastalar total mortalitenin %16'sı oluşturmuş. SDNN <50 ms olan ile >50 SDNN olan hastalara göre mortalitenin rölatif riski 2.8 saptanmış. Azalmış SDNN düşük ejeksiyon fraksiyon, kötü ekzersiz performansı ve düşük 24 saatlik ortalama R-R aralıkları ile belirgin pozitif ilişkiliyken, ileri yaş, yüksek BUN, ventriküler kompleks varlığı ile belirgin negatif bir ilişki saptanmış. Yapılan çoklu analizde düşük SDNN hem Kardiyovasküler hem de total mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş (61).

Anemi durumlarında da hemoglobin değerleri normal sınırlara getirildiğinde KHD'deki dūşüklük düzelebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; non-diyabetik renal anemisi olan evre 4 kronik böbrek yetmezlikli 16 hasta incelendiğinde eritropoetin tedavisi sonrası hemoglobin düzeltildiğinde bazaldeki frequency domain parametreleri olan low-frequency (LF) power ve total power değerleri sırasıyla $367.7 \pm 350.2 \text{ ms}^2$ 'den $498.3 \pm 432.7 \text{ ms}^2$ 'e (<0.05) ve $1368.9 \pm 957.4 \text{ ms}^2$ 'den $1731.0 \pm 1069.4 \text{ ms}^2$ 'e (<0.05) kadar yükselip iyileşme kaydedilmiş. Ayrıca SDNN $116.3 \pm 39.2 \text{ ms}$ 'den $120.9 \pm 33.8 \text{ ms}$ 'ye kadar anlamlı olmasa da iyileşme kaydedilmiş (62).

Benzer şekilde üremik hastalarda KHD'de azalma gösterilmiştir. **Vita ve ark.** 30 üremik hasta üzerine yaptıkları çalışmada; hastaların %53'ünde otonom disfonksiyonu saptanmış. Bunlardan %40'ında sadece parasempatik hasar, %13'ünde ise hem sempatik hem de parasempatik hasar saptanmış. Power spektral analizinde normal kontrol grubuna göre üremik hastalarda low frequency (LF)'de anlamlı azalma saptanmış. Bu durum klasik testlerin ortaya çıkaramayacağı erken sempatik tutuluşun teşhisinde kullanılan önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiş (63).

HD hastalarında, KHD azalması artmış mortalite risk faktörü olarak ta değerlendirilmiş (51, 64,65); 120 prevalan HD hastası üzerine yapılan çalışmada very low frequency (VLF) dūşüklüęü, LF/HF oranı dūşüklüęü anlamlı olarak kardiyak ölümleri belirleyicileri olarak değerlendirilmiş. KHD azalması kardiyak kökenli olmayan ölümleri (inme dahil) için belirleyici olmadığı gösterilmiş (64).

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı; Holter-EKG monitörizasyonu kullanılarak benzer yaş, cinsiyet, diyabet ve diyaliz süresine sahip hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarının kardiyak aritmi varlığı ve kalp hızı değişkenliği açısından karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Ağustos- Aralık 2009 tarihler arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında takip edilen 38 sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastası ile (PD grubu), bu gruba yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus ve diyaliz süreleri benzer 38 kronik HD hastası çalışmaya alındı. Hastaların tüm demografik özelliklerini kaydedildi.

Tüm gruptaki kardiyovasküler ve/veya serebrovasküler hastalık, diyabetes mellitus ve antihipertansif ilaç kullanım öyküsü kaydedildi. Çalışmaya dışlama kriterleri olarak; ≤ 18 yaş olmak, atriyal fibrilasyon/flutter gibi aritmilerin varlığı, antiaritmik ajan kullanımı, pacemaker pil takılmış olan hastalar, prediyalitik serum potasyum seviyeleri ≤ 3 mEq/l olması, aktif malignite veya mental hastalığı olması şeklinde belirlendi. Sistolik ve diyastolik arteriyel kan basınçları ölçüldü.

Hemoglobin, hematokrit, rutin biyokimyasal parametreleri (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipit profili (total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol)), ferritin ve C-reaktif protein (CRP) ölçüldü. Hastaların kullandıkları eritropoetin ve eritropoetin haftalık dozları kaydedildi.

PD grubu için PET (peritoniyal eşitleme testi), Kt/V, kreatinin klirensi ve rezidual idrar değerleri kaydedildi. Tüm hastalar ekokardiyografi ile değerlendirildi.

HD grubu için diyalizat akım hızları 500 ml/min, diyalizat sodyum 138 mmol/L, potasyum 2 mmol/L, kalsiyum 1,5 mmol/L, magnezyum: 0,75 mmol/L, glukoz: 100 mg/dl. Sadece FX serileri high-flux dialiysörler kullanıldı.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografik parameterleri Philips Envisor C makinesi ile ölçülüp American Society of Echocardiography önerilerine göre yapıldı (66,67). Sol atrium çapı, sol ventrikül enddiastolik çapı, interventriküler septum çapı ve arka duvar çapların ölçümleri kaydedildi. Sol ventrikül kitlesi Devereux ve Reichek tarafından tanımlanan denkleme göre hesaplandı (68).

Bu ölçümler HD grubu için hafta ortasında, PD grubu için ise kontrole geldikleri gün içinde uygulanıp tek kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Holter-EKG

Cardioscan 11, DMS cihazı kullanarak PD grubu için 24 saatlik Holter-EKG, HD grubu için ise 48 saatlik holter-EKG ölçüm yapıldı. HD grubu için yapılan holter-EKG cihazları Çarşamba ve Perşembe günlerinde diyaliz çıkışında takılıp ertesi diyaliz seansının çıkışına kadar takıldı.

Ventriküler erken vuruları LOWN sınıflandırmasına göre değerlendirildi. LOWN klas >4 olanlar kompleks ventriküler aritmi olarak değerlendirildi (69). Kalp hızı, maksimum QTc, ventriküler erken vurular, süpraventriküler erken vuruları kaydedildi. Kalp hızı değişkenliği gösteren parametrelerin tanımlanması (Time domain parametreleri; SDNN, SDANN, RMSSD ve pNN50, frequency domain parametreleri; Total power, VLF power, LF power ve HF power) Tablo 1'de özetlendi. Holter kayıtları ve analizleri hem otomatik hem de manual olarak tek kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Statistiksel değerlendirme

Statistiksel değerlendirme için SPSS₁₃ programı kullanıldı. Tüm sayısal veriler ortalama±SD olarak verildi. Ventriküler ve süpraventriküler aritmileri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi saptamak için parametrik ve non parametrik korelasyon (Pearson, ve Spearman) testleri uygulandı.

Grup karşılaştırmaları için student-t test, ventriküler ve süpraventriküler aritmilerin risk faktörleri belirleme de binary logistic regresyon analizi kullanıldı.

Kalp hızı değişkenliğini (SDNN) belirleyen faktörler için çoklu lineer regresyon analizi kullanıldı.

P-değeri <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Tablo 1: Time domain ve frequency domain göstergelerin tanımlamaları

SDNN	NN'nin (normal R-R mesafesi) 24 saatlik veya çok kısa süreli (genelde 5 dakika) ölçüm standart sapması. İki normal R-R atımından atımına intervallerde değişim ile ölçülen kalp hızını gösterir
SDANN	24 saatlik EKG'de 288 adet 5 dakikadaki NN intervallerinin ortalamalarının standard sapması
rMSSD	Ardaşık NN interval farklarının karesinin ortalama kök karesi
pNN50	Bir önceki intervale göre >50 ms olan intervallerin yüzdesi
VLF	0-0.04 Hz (<0.04 Hz). Vazomotor tonun termoregulasyon sisteminden etkilenir.
LF	0.04-0.15 Hz. Baroreseptor refleksten etkilenir. Hem sempatik hem de parasempatik tonları yansıtır.
HF	0.15-0.40 Hz. Solunum sıklığından etkilenir. Parasempatetik tonu yansıtır
LF/HF oranı	Sempatovagal denge dolayısıyla otonom konum için bir indekstir

VLF: Çok düşük frequency, **LF:** Düşük frequency, **HF:** Yüksek frequency

Sonuçlar

Hastalar

Çalışmaya HD grubunda 38 hasta, PD grubunda ise 38 hasta olmak üzere toplam 76 hasta alındı. Ortalama yaş; HD grubu $47,9 \pm 11,8$ yıl, PD grubu $47,6 \pm 14,3$ yıl olarak saptandı. Cinsiyet olarak HD grubun %66'sı, PD grubun ise %74'ü kadındı. Diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık öyküsü HD grubunda sırasıyla % 13 ve % 10, PD grubunda ise sırasıyla % 10 ve % 7 saptandı.

Tablo 2'de görüldüğü gibi HD hasta grubunda giriş serum sodyum, kalsiyum, eritropoetin kullanımı, total kolesterol, trigliserid, LDL-Kolesterol ve HDL-Kolesterol değerleri anlamlı olarak daha düşükken, giriş üre, kreatinin, potasyum ve ferritin değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ($P < 0.05$).

Hastaların diğer demografik özellikleri tablo 2'de özetlendi. Ekokardiyografik olarak PD hastalarda metrekaresi düzeltilmiş sol atrium çapı ve sol ventrikül kitle indeksi HD hasta grubuna göre daha düşük saptandı ($P < 0.05$) (tablo 3).

Kardiyak Aritmiler

Ventriküler erken vurular (VEV); HD grubunda % 60, PD grubunda ise %28 sıklığında saptandı ($p:0.005$). 1000 atım hızı/saat'teki VEV sayısı HD grubunda $1,28 \pm 5,15$, PD grubunda $2,51 \pm 9,4$ saptandı ($P > 0.05$). Supraventriküler erken vurular (SVEV) ise sırasıyla % 76 ve 81% saptandı ($P > 0.05$). 1000 atım hızı/saat'teki SVEV sayısı sırasıyla $0,35 \pm 0,75$ Ve $3.12 \pm 15,04$ saptandı ($P > 0.05$).

Maksimum QTc, HD grubunda PD grubuna göre anlamlı olarak daha kısa saptandı; sırasıyla $540,14 \pm 69,54$ ms ve $584,28 \pm 112,88$ ms ($P < 0.04$) (Tablo 4).

Tablo 2: İki grubun demografik özellikleri

	HD grubu (No=38)	PD grubu (No=38)	P
Ortalama yaş (yıl)	47,9 ±11,8	47,6±14,3	ad
Kadın cinsiyet (%)	66	74	ad
Diyaliz süresi (ay)	73,2 ±48,7	73,3±202,7	ad
Diyabetes mellitus (%)	13	10	ad
Kardiyovasküler hastalık (%)	10	7	ad
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	120,5 ±17,2	115,7±21,1	ad
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	73,5±73,5	75,6±13,3	ad
Rezidual idrar (ml/24 saat)	0	742,1±608,6	<0.0001
Giriş diyaliz üre (mg/dl)	137,2±28,5	103±29,3	<0.0001
Giriş diyaliz kreatinin (mg/dl)	9,4±1,7	8,2±1,8	0,005
Giriş diyaliz sodyum (mEq/l)	135,5±2,2	139,8±4,2	<0.0001
Giriş diyaliz potasyum (mEq/l)	5,1±0,7	4,0±0,6	<0.0001
Giriş diyaliz kalsiyum (mg/dl)	8,8±0,6	9,4±1,0	0,009
Giriş diyaliz fosfat (mg/dl)	4,8±1,2	4,8±1,1	ad
Serum albumin (g/dl)	3,9±0,2	4,0±0,4	ad
Bikarbonat (mEq/l)	22,2±2,3	23,4±3,9	0,09
Hemoglobin (g/dl)	11,8±1,4	11,1±1,8	0,06
Ferritin (ng/dl)	826,0±764,7	316,5±326,1	0,0003
C-reaktif protein (mg/dl)	0,9±1,2	0,79±1,3	ad
Eritropoetin kullanımı (%)	31	57	0,02
Total kolesterol (mg/dl)	178,6±46,2	216,1±51,6	0,001
Trigliserid (mg/dl)	161,7±70,9	211,1±107,5	0,02
LDL-kolesterol (mg/dl)	98,1±22,9	126,6±43,2	0,002
HDL-kolesterol (mg/dl)	42,8±7,9	50±13,4	0,01

Tablo 3: iki grubun ekokardiyografik özellikleri

	HD grubu (No=38)	PD grubu (No=37)	P
LA (cm/m²)	2,190±0,392	1,955±0,341	0,007
LVed (cm/m²)	2,603±0,518	2,656±0,296	AD
LVMI (gr/ m²)	117,177±37,782	77,235±23,180	<0.001

LA: sol atrium, **LVed:** enddiastolik sol ventrikül, **LVMI:** sol ventrikül kitle indeksi

Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği parametreleri değerlendirildiğinde Tablo 3'te gösterildiği gibi HD grubunda SDNN, SDANN, total power (TF), VLF power ve IF power değerleri PD grubundaki değerlerle kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşüktü ($P < 0.05$) (tablo 4).

HF değerleri açısından HD grubunda PD grubuna göre daha düşüktü ($P > 0.05$). LF/HF oranı HD grubunda PD grubuna göre daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$).

VEV'lerin prediktörleri belirlemek için çoklu analiz yapıldı. Analize yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus varlığı, kardiyovasküler hastalık öyküsü varlığı, diyaliz süresi, rezidual idrar, hemoglobin, Sistolik ve diyastolik kan basıncı, LVMI, metrekare ile düzeltilmiş sol atrium (LA) ve sol ventrikül diyastol sonu (Lved) çapları, serum albumin ve eritropoetin kullanımı dahil edildiğinde HD tedavisi 4.04 (95% CI: $1,26 \pm 12,88$; $P = 0.01$) ve yaş 1.04 (%95 CI: $0,99 \pm 1,10$; $P < 0.05$) VEV belirleyicileri olarak saptandı (tablo 5).

Kalp hızı değişkenliğini belirleyen faktörler çoklu lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde PD tedavisi altında olmak yüksek SDNN için bağımsız belirleyiciydi (Tablo 6).

Tablo 4: İki gruptaki kardiyak aritmilerin ve kalp hızı değişkenliği sonuçları

	HD grubu (no=38)	PD grubu (no=37)	P
Ortalama kalp hızı (dk)	88,0±11,1	85,42±11,78	ad
VEV sıklığı (%)	60	28	0,005
SVEV sıklığı (%)	76	81	ad
VEV (n/1000 kalp atımı/s)	1,28±5,15	2,51±9,4	ad
SVEV (n/1000 kalp atımı/s)	0,35±0,75	3,12±15,04	ad
Maksimum QTc (ms)	540,14±69,54	584,28±112,88	0,04
SDNN (ms)	86,83±26,71	110,47±36,64	0,002
SDANN (ms)	80,09±25,98	103,89±36,40	0,001
RMSSD (ms)	24,85±13,50	25,86±13,93	ad
pNN50 (ms)	7,56±9,17	6,76±9,03	ad
Total power (ms)	1031,46±594,29	1735,83±1587,25	0,014
VLf power (ms)	715,41±426,01	1269,28±1146,52	0,008
LF power (ms)	200,53±129,06	316,46±287,54	0,028
HF power (ms)	91,89±84,84	127,39±164,31	ad
LF/HF oranı	3,66 ±3,05	3,21± 1,80	ad

VEV: Ventriküler erken vuru, **SVEV:** Süpraventriküler erken vuru

Tablo 5: Ventriküler erken vuruların predikte eden faktörler

Değişkenler	P değeri	Exp(B)	95% CI
HD tedavisi	0,018	4.04	1,26±12,88
Yaş (her 1 yıl)	<0,05	1.04	0,99±1,10

Analize yaş, cinsiyet, DM, KVH, kilo, diyaliz süresi, rezidual idrar, hemoglobin, SKB, DKB, LVMI, La, LVED, serum albumin ve eritropoetin kullanımı dahil edildi.

Tablo 6: Kalp hızı değişkenliğini (SDNN) predikte eden faktörler

Değişken	Standardize beta	t değeri	P değeri
PD tedavisi	0,33	2,62	0,01

Analize yaş, cinsiyet, DM, KVH, kilo, diyaliz süresi, rezidual idrar, hemoglobin, SKB, DKB, LVMI, La, LVED, serum albumin ve eritropoetin kullanımı dahil edildi.

Tartışma

Bu çalışmada periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarındaki kardiyak aritmilerin sıklığı ve kalp hızı değişkenliği araştırıldı.

Çalışmamızda PD grubunda VEV sıklığı (%28) anlamlı olarak HD grubuna göre (%60) daha düşüktü, SVEV sıklığı benzerdi. Diyaliz hastalarında ventriküler aritmilere oldukça sık rastlanmaktadır (32,33,43).

Özellikle HD hastalarındaki ventriküler aritmiler, ani kalp ölümlerin önemli nedenlerinden biridir (29,30,70,71). HD hastalarında daha çok ventriküler aritmi görülmesinin olası nedeni diyaliz seansının kısa olması veya aralıklı yapıyor olması olabilir. Halbuki, PD yaklaşımı günlük uygulanmaktadır. Bu hastalardaki ventriküler aritmilerinin sıklığını azaltmak dolayısıyla ani kalp ölüm oranları azaltmak amacıyla daha uzun HD (gece HD) veya günlük kısa diyaliz yapmak uygun olabilir (72,73).

Bizim çalışmada; HD grubunda serum üre, potasyum ve ferritin değerleri PD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekken sodyum, kalsiyum, eritropoetin kullanımı, total kolesterol, trigliserit, LDL-Kolesterol ve HDL-Kolesterol değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. PD grubunda lipid parametrelerinin daha yüksek olması kullanılan diyalizatların glukoz içerikli olmasıyla ilişkili olabilir.

Diyaliz hastalarının yaklaşık %70-80'nde sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir (74,75). Sol ventrikül hipertrofisi zaman içinde progresiyon gösterebilmektedir. Bu durum kardiyak kökenli ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (76,77).

Bizim sonuçlarda HD hasta grubunda sol atrium çapı ve sol ventrikül kitle indeksi PD hasta grubuna göre daha büyük saptandı. HD grubunun anürik olması bu hasta grubunda daha fazla hipervolemik bulgularla ilişkili olabilir.

Daha önceki çalışmalarda sol ventrikül hipertrofinin geri dönüşümsüz olduğu savunulmuş (78,79). Ancak son zamanlarda sol ventrikül kitlesini arttıran risk faktörlerini düzeltildiğinde hipertrofide iyileşme sağlanabildiği vurgulanmıştır.

Sıkı volum ve kan basıncı kontrolü, aneminin düzeltilmesi ve gece diyalizi veya günlük kısa seanslarla diyaliz yaparak sol ventrikül hipertrofini düzeltilebilir (80- 82).

Diyaliz hastalarında kalp hızı değişkenliği diyaliz tipine bağlı değişebilir. Nondiyabetik, normotansif, otonom disfonksiyonu ve $kt/V'si >1$ olan 35 prevalan HD hastası üzerinde yapılan bir çalışmada; diyalize girmeden bir saat önce, diyaliz sırasında ve diyalizden 2 saat sonra elektrokardiyografi çekildiğinde SDNN ve LF/HF oranının diyalizin 3 saati boyunca anlamlı olarak azaldığı ve postdiyalitik 2 saat sonrasında düzeldiği saptanmış. LF/HF oranı ultrafiltrasyon oranı ile negatif korelasyon göstermiş. Bu durum yüksek ultrafiltrasyon miktarının düşük KHD için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (83).

KHD, koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitus durumlarında etkilenmektedir. Diyabetik SDBY olan hastalarda non-diyabetiklere göre artmış kardiyovasküler mortalite oranları bilinmektedir. Diyabetik SDBY'i hastalardaki bu oran artışının olası nedeni otonom sinir sistemin disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. **Giordano ve ark.**'ları; (84) 40 hasta (20 SDBY hasta: 11 non-diyabetik, 9 diyabetik;10 hasta tip 2 diyabetik ve 10 sağlıklı kontrol) üzerinde yaptıkları araştırmada; üremik hastalara kıyasla nonüremiklerde kardiyak sempatik aktivite daha düşük saptanmış. Diyabetik hastalar nondiyabetiklerle karşılaştırıldığında diyaliz öncesi kardiyak sempatik aktivite sıklığı daha yüksek bulunmuş. Diyaliz seansı boyunca ise hem diyabetiklerde hem de nondiyabetiklerde sempatik aktivitede artış

saptanmış. Bu sonuçlardan farklı olarak yapılan iki çalışmada LF/HF oranı diyalitik periyotta daha düşük olduğu gösterilmiş (83,85).

Normal populasyonda AMİ sonrası ve üremik hastalarda azalmış KHD'nin mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiş. Ayrıca azalmış KDH, düşük ejeksiyonu fraksiyon ve 24 saatlik holter-EKG'de saptanan artmış VEV sıklığına kıyasla kardiyak mortalite ve malign aritmilerin belirlenmesinde daha etkili olduğu vurgulanmış (86).

Bleyer'in çalışmasında HD hastaların hafta sonu takiben pazartesi ve Salı günlerinde daha fazla ani ölümlerin olduğu gösterilmiş (40). SDBY olan hastalarda azalmış KHD ile kötü sağkalım arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir (64,65).

Hemodiyalizin ilk 24 saatte (postdiyalitik 24 saat) KHD üzerinde faydalı etkileri gösterilmiştir (82,83). Postdiyalitik 24 saatlik dönemdeki KHD'deki iyileşme HD hastalarındaki ani kalp ölümleri açıklayabilir.

KHD açısından PD ile HD metodları karşılaştıran az sayıda çalışma mevcut. Toplam 32 hastada (16 hasta HD, 16 hasta PD grubu) retrospektif olarak diyaliz yeterliliği değerlendirilerek HD hastaları için Kt/V ve URR, PD hastaları için ise subjektif olarak genel durum ve beslenme durumları gibi parametrelerle KHD değerlendirildiğinde; HD hastalarında Kt/V değeri >1.2 olan hastalarda time-domain parametrelerinde (SDNN, rMSSD) iyileşme ($P<0.002$) sağlanıp Kt/V<0.87 olan hastalarda otonom nöropatide progresiyon saptanmış. PD grubunda ise KHD'deki iyileşme eğilimi görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamış ($P=0.18$).

Çalışmada 4 tane diyabetik hastada çalışmanın 2.9 yıl ortalama takip süresince iyileşme görülmemiş (87).

24-saatlik holter-EKG başlangıçta ve 1 yıl sonra takılarak yapılan prospektif-kontrollü çalışmada; 20 diyaliz hastası ile (13 HD, 7 PD) 15 sağlıklı gruba karşılaştırılmış. KHD'in parametrelerini (Time-domain parametreleri: SDNN, RMSSD ve frequency-domain parametreleri: KHD indeksi ve LF/HF oranı) kaydedilip karşılaştırılmış; başlangıçta hastaların tümünde KHD'inde azalma saptanmış. 1 yıl sonra HD grubuna göre PD hastalarında KHD'inde belirgin iyileşme sağlanmış (88).

Bu sonuçlar ışığında PD tedavisi otonomik disfonksiyonunda HD yaklaşımına göre iyileşme sağlayabilir. Ancak hasta sayısı az olması çalışmayı kısıtlayabilir.

Bizim sonuçlarda da PD hasta grubunda SDNN, SDANN, TP, VLF, LF değerleri HD grubuna göre anlamlı daha yüksek saptandı. Çoklu analizde de PD tedavisine göre HD tedavisinin düşük SDNN için bağımsız belirleyici olduğu gösterildi.

Chan ve ark.'ları yaptıkları gece diyaliz çalışmasında (hasta sayısı:9, kontrol grubu:10); konvensiyonel HD döneminde kontrol gruba göre gece kalp hızı ve LF/HF oranı daha yüksekti ($P<0.05$), HF daha düşüktü ($P=0.001$). Gece diyalize geçilince, kalp atım hızı azalmış ($P=0.03$) ve HF artmış ($P=0.001$). LF/HF oranı konvensiyonel diyaliz dönemine göre normal değerlere ulaşmış ($P<0.05$) (89).

Sonuç olarak PD hastalarında HD hasta grubuna göre ventriküler aritmi sıklığı daha azdır. Ek olarak PD hastalarında kalp hızı değişkenliği parametreleri HD hasta grubuna göre daha iyidir. Yaş ve HD tedavisi görmek ventriküler erken vuru varlığı ve düşük kalp hızı değişkenliği için bağımsız belirleyiciler olarak saptanmıştır.

Kaynakça

- 1- Alpert MA. Cardiac performance during different renal replacement methods: hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 1990; 52:86-96.
- 2- Giagrande A. Cardiovascular system in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol* 1990; 84:52-9.
3. Maher FJ. Cardiovascular disease and risk factors in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl2):S389-S395.
- 4- Consensus Development Conference Panel: morbidity and mortality in renal dialysis: NIH Consensus Conference Statment. *Ann Intern Med* 121:62-70, 1994.
- 5- US Renal Data System: USRD 2004 Annual Data Report: Atlas of End-stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
- 6- Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol*.1999; 10:1606-1615.
- 7- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112–S119.
- 8- UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM: USRD 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the U.S. Bethesda, MD: National Institutes of health, National Institutes of diabetes and digestive and kidney disease, 2006.
- 9- Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG: Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:1553-1559,1999.

- 10- Collins AJ, Hao W, Xia H et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1065–1074.
- 11- Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK et al. Mortality differences by dialysis modality among Incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 415–424.
- 12- Schaubel DE, Morrison HI, Fenton SS. Comparing mortality rates on CAPD/CCPD and hemodialysis. The canadian experience: fact or fiction? *Perit Dial Int* 1998; 18: 478–484.
- 13- Stack AG, Molony DA, Rahman NS et al. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int* 2003; 64: 1071–1079.
- 14- Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004; 66: 2389–2401.
- 15- Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 112–117. 7.
- 16- Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2851–2860.
- 17- Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC et al. Comparing the risk of death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 174–183.
- 18- Murphy SW, Foley RN, Barrett BJ et al. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. *Kidney Int* 2000; 57: 1720–1726.

- 19- Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med* 1993;22:86-91.
- 20- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function and time-dependance of risk. *Circulation* 1992;85 (suppl):12-10.
- 21- U.S. Renal Data System, USRDS 2004 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, USA, 2004.
- 22- Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol* 2005; 25: 363–366.
- 23- Herzog CA. Can we prevent sudden cardiac death in dialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 410–412.
- 24- Herzog CA, Li S, Weinhandl ED et al. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int* 2005; 68: 818–825.
- 25- Ernesto P, Claudia S., Giovanni Di M. Et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden death in hemodialysis patients: a 10 year survey. *NDT* 2004; 19: 1829-1834.
- 26- Parekh RS, Plantinga LC, W.H. Linda Kao, et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int* 74; 1335-1342, 2008
- 27- Karnik JA, Young BS. Lew NL et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001; 60: 350-357.
- 28- Chow KM, Szeto CC et al. Factors associated with sudden death in peritoneal diya lysis patients. *Perit Dial Int.* 2009 Jan-Feb;29(1):58-63.

- 29- Bayes DL A, Coumel P, Leclercq JF: Ambulatory sudden death: mechanism of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 117: 151-159, 1989.
- 30- Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J* 1996; 131:1137-1144
- 31- Caquet li mousson C, Rifle G et al. Influence of ischaemia on heart rate variability in chronic haemodialysis patients. *Renal Failure* 2005;27:7-12.
- 32- Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1980; 77:855-858
- 33- Kyriakidis M, Voudiclaris S, Kremastinos D, et al. Cardiac arrhythmias in chronic renal failure? Holter monitoring during dialysis and every activity at home. *Nephron*. 1984;38:26-29.
- 34- Munger MA, Ateshkadi A, Cheung AK, et al. Cardiopulmonary events during hemodialysis: effects of dialysis membranes and dialysate buffers. *Am J Kidney Dis*; 36:130-139, 2000.
- 35- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 54 :561-569.1998.
- 36- Rombola G, Colussi G, De ferrari ME, et al. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 7 (4):318-322,1992.
- 37- Rombola G, Colussi G, De ferrari ME, et al. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 7 (4):318-322,1992.
- 38- Blumberg A, Hausermann M, Strub B, Jenzer HR: Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 33:91–95, 1983.

- 39- Ozkahya M, Ok E, Toz H, Asci G, Duman S, Basci A, Kose T, Dorhout Mees EJ. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Apr;55(4):1553-9.
- 40- Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney International*; 69:2268-2273, 2006.
- 41- Martin A, Alpert, Hüting J, Twardowsky ZJ. et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and the heart. *Perit Dial Int.* 1995;15(1):6-11.
- 42- Canziani ME, Saragoca MA, Draibe SA, Barbieri A, Ajzen H. Risk factors for the occurrence of cardiac arrhythmias in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13(Suppl2):S409-S411.
- 43- Canziani ME, Cendoroglo Neto M, Saragoça MA, Cassiolato JL, Ramos OL, Ajzen H, Draibe SA. Hemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis: effects on the heart. *Artif Organs.* 1995 Mar;19(3):241-4.
- 44- Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537.
- 45- Grossman P, Van Beek J, Wientjes C. A comparison of three quantification methods for estimation of respiratory sinus arrhythmia. *Psychophysiology* 1990;29:702.
- 46- Molgaard H, Sorensen KE, Bjerregaard P. Circadian variation and influence of risk factors on heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:777.
- 47- Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005 Jan;10(1):88-101.
- 48- Routledge HC, Chowdhary S, Townend JN. Heart rate variability—a therapeutic target? *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 85–92

- 49- Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM* 2005; 98:87–95.
- 50- Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10:88–101
- 51- Lewis MJ. Heart rate variability analysis: a tool to assess cardiac autonomic function. *CIN: Comput, Inform, Nurs* 2005; 23: 335–341.
- 52- Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb;23(2):444-9. Epub 2007 Nov 14.
- 53- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93:1043.
- 54- Huikuri HV; Makikallio T; Airaksinen KE; Mitrani R; Castellanos A; Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999 Dec;34(7):1878-83.
- 55- Routledge HC, Chowdhary S, Townend JN. Heart rate variability –a therapeutic target? *J Clin Pharm Ther* 2002;27:85-92.
- 56- Dekker JM; Crow RS; Folsom AR; Hannan PJ; Liao D; Swenne CA; Schouten EG. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. *Circulation* 2000 Sep 12;102(11):1239-44.
- 57- Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DE. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1990;39:802-806.

- 58- Gehi A, Ix J, Shlipak M, Pipkin SS, Whooley MA. Relation of anemia to low heart rate variability in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2005;95:1474-1477.
- 59- Ewing DJ. Heart rate variability: an important new risk factor in patients following myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1991;14:683-685.
- 60- Wolf MW, Varigus GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52
- 61- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction *Am J Cardiol*. 1987 Feb 1;59(4):256-62.
- 62- Furuland H, Linde T, Englund A, Wikström B. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol* 2008 Jan-feb; 21 (1): 45 – 52
- 63- Vita G, Bellinghieri G, Trusso A et al. Uraemic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 1999;56: 232-237.
- 64- Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1480-1488.
- 65- Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:318-325.
- 66- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of

Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology.) J Am Soc Echocardiogr. 2005 Dec;18 (12):1440-63.

67- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978 Dec; 58(6):1072-83.

68- Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. J Am Coll Cardiol. 1984; 4:1222-1230.

69- Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation. 1971;44:130-142.

70- Becker L; Eisenberg M; Fahrenbruch C; Cobb L. Cardiac arrest in medical and dental practices: implications for automated external defibrillators. Arch Intern Med 2001 Jun 25;161(12):1509-12.

71- Lafrance JP; Nolin L; Senecal L; Leblanc M. Predictors and outcome of cardiopulmonary resuscitation (CPR) calls in a large haemodialysis unit over a seven-year period. Nephrol Dial Transplant. 2006 Apr; 21(4):1006-12. Epub 2005 Dec 29.

72- Fagugli RM, Pasini P, Pasticci F, Ciao G, Cicconi B, Buoncristiani U. Effects of short daily hemodialysis and extended standard hemodialysis on blood pressure and cardiac hypertrophy: a comparative study. J Nephrol. 2006 Jan-Feb;19(1):77-83.

73- Karnik JA; Young BS; Lew NL; Herget M; Dubinsky C; Lazarus JM; Chertow GM. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. Kidney Int 2001 Jul;60(1):350-7.

- 74- London GM: Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *NephrolDial Transplant* 17(Suppl. 1):29–36, 2002
- 75- Middleton RJ, Parfrey PS, Foley R: Left ventricular hypertrophy in the renal patients. *JAmSocNephrol* 12:1079–1084, 2001.
- 76- Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B, Cataliotti A, Malatino LS: Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 65:1492–1498, 2004.
- 77- Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, Bellino D, Damasio B, Cassottana P, Canella G: The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *NephrolDial Transplant* 19:1829–1834, 2004
- 78- Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Haud J, King A, Barre PE: The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 55:114–120, 1990
- 79- Hüting J, Kramer W, Schütterle G, Wizemann V: Analysis of left-ventricular changes associated with chronic hemodialysis. A non invasive follow-up study. *Nephron* 49:284–290, 1988
- 80- Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akcicek F, Basci A, Dorhout Mees EJ: Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *NephrolDial Transplant* 13:1489–1493, 1998
- 81- Fagugli RM, Buoncristiani U, Ciao G: Anemia and blood pressure correction obtained by daily hemodialysis induce a reduction of left ventricular hypertrophy in dialysed patients. *Int J ArtifOrgans* 21:429–431, 1998

- 82- Culeton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, Tonelli M, Donnelly S, Friedrich MG, Kumar A, Mahallati H, Emmelgarn BR, Manns BJ: Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life. *JAMA* 298:1291–1299, 20
- 83- Tong YQ, Hou HM. Alteration of heart rate variability parameters in nondiabetic hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2007;27(1):63-9. Epub 2007 Jan 24.
- 84- Giordano M, Manzella D, Paolisso G, Caliendo A, Varricchio M, Giordano C. Differences in heart rate variability parameters during the post-dialytic period in type II diabetic and non-diabetic ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Mar;16(3):566-73
- 85- Rubinger D, Revis N, Pollak A, Luria MH, Sapoznikov D. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19(8):2053-60. Epub 2004 May 25.
- 86- Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Jan;10(1):88-101.
- 87- Laaksonen S, Voipio-Pulkki L, Erkinjuntti M, Asola M, Falck B. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? *J Intern Med*. 2000 Jul;248(1):21-6.
- 88- Dursun B, Demircioglu F, Varan HI, Basarici I, Kabukcu M, Ersoy F, Ersel F, Suleymanlar G.. Effects of different dialysis modalities on cardiac autonomic dysfunctions in end-stage renal disease patients: one year prospective study. *Ren Fail*. 2004 Jan;26(1):35-8.
- 89- Chan CT, Hanly P, Gabor J, Picton P, Pierratos A, Floras JS. Impact of nocturnal hemodialysis on the variability of heart rate and duration of hypoxemia during sleep. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):661-5.