



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



**HEMODİYALİZ HASTALARINDA SOL ATRİYUM  
FONKSİYONLARI VE NON-İNVAZİV HEMODİNAMİK  
PARAMETRELERİN EKOKARDİYOĞRAFI İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ayda AYDOĞAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK**

**ANKARA  
2023**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SOL ATRİYUM  
FONKSİYONLARI VE NON-İNVAZİV HEMODİNAMİK  
PARAMETRELERİN EKOKARDİYOĞRAFI İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayda AYDOĞAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK

ANKARA  
2023

**Ankara Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Hemodiyaliz Hastalarında Sol Atriyum Fonksiyonları ve Noninvaziv Hemodinamik Parametrelerin Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 27.01.2023 tarihinde, İ01-47-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı: Ayda AYDOĞAN**

**Tarih:**

**İmza:**

# ÖZGÜNLÜK RAPORU

ORJİNALLİK RAPORU

% **9**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **7**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **5**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ayda Aydoğan  
Ödev başlığı: HEMODİYALİZ HASTALARINDA SOL ATRİYUM FONKSİYONLAR...  
Gönderi Başlığı: HEMODİYALİZ HASTALARINDA SOL ATRİYUM FONKSİYONLAR...  
Dosya adı: turnitin.docx  
Dosya boyutu: 589.25K  
Sayfa sayısı: 52  
Kelime sayısı: 14,338  
Karakter sayısı: 95,541  
Gönderim Tarihi: 22-Eki-2023 12:43ÖS (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2203199399

# KABUL ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Ayda AYDOĞAN	Sınav tarihi: 06 / 11 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Şehsuvar ERTÜRK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Hemodiyaliz Hastalarında Sol Atriyum Fonksiyonlarının ve Non İnvaziv Hemodinamik Parametrelerin Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

**Prof. Dr. Şehsuvar ERÜRK**  
Jüri Başkanı  
Tez Danışmanı  
Nefroloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Şim KUTLAY**  
Nefroloji Bilim Dalı

**Prof.Dr.Cansın TULUNAY KAYA**  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Tez sürecim boyunca sorularına her zaman sabırla ve hoşgörü ile cevap veren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin tüm aşamalarında bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK'e ve hem ekokardiyografik ölçüm ve değerlendirmelerin yapılmasında büyük katkıları olan hem de tez yazım sürecinde bana yol gösteren, sorularına her zaman içtenlikle ve sabırla cevap veren değerli hocam Prof. Dr. Cansın TULUNAY KAYA'ya sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm ihtisas sürecim boyunca eğitimime katkı sağlayan, deneyimlerini bana aktaran, deontoloji ilkelerinin önemini daha da iyi kavramamı sağlayan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK olmak üzere bütün hocalarıma ve asistanlık sürecim boyunca birlikte güzel anılar biriktirdiğim tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimle ilgili verilerin toplanma aşamasında bana destek veren tüm hemodiyaliz ekibine teşekkür ederim.

Bana dostluklarıyla her zaman destek veren, yanımda olduklarını her zaman hissettiğim canım arkadaşlarım ve meslektaşlarım Merve AKİKOL KOÇHAN'a ve Elif BAKIRCI'ya teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim, varlıkları ile bana güç veren ve beni yetiştiren değerli annem Hülya AYDOĞAN'a; her zaman en yakın dostum, değerli ağabeyim Erhan Aytaç AYDOĞAN'a ve yoluma her zaman ışık tutan, bana her zaman farklı bakış açıları kazandıran, hayattaki şansım, kıymetli meslektaşım, canım babam Kazım AYDOĞAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayda AYDOĞAN

## İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>7</b>
<b>4.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki</b>	<b>7</b>
<b>4.1.1. İnflamasyon ve Üreminin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü</b>	<b>8</b>
<b>4.1.2. Mikrobiyotanın Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü</b>	<b>9</b>
<b>4.1.3. Hemostatik Anormalliklerin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü</b>	<b>9</b>
<b>4.1.4. Kemik-Mineral Metabolizmasındaki Değişikliklerin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü</b>	<b>10</b>
<b>4.1.5. Aneminin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü</b>	<b>10</b>
<b>4.1.6. Sodyum ve Volüm Yükünün Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü</b>	<b>11</b>
<b>4.1.7. Diskaleminin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü</b>	<b>11</b>
<b>4.1.8. RAAS ile Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu, Endotel Disfonksiyonu ve Bunların Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü</b>	<b>12</b>
<b>4.1.9. Kardiyorenal Sendrom</b>	<b>13</b>
<b>4.1.10. Kronik Böbrek Hastalarında Kardiyovasküler Risk Yönetimi</b>	<b>13</b>
<b>4.1.11. Kronik Böbrek Hastalığı Seyrinde Kardiyak Bozukluklar</b>	<b>15</b>
<b>4.1.12. Hemodiyaliz İlişkili Kardiyovasküler Hastalıklar</b>	<b>17</b>
<b>4.2. Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Ekokardiyografinin Yeri</b>	<b>18</b>
<b>4.2.1. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi</b>	<b>19</b>

<b>4.2.2. Diyastolik Fonksiyonların İki Boyutlu Benek Takip Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi ve Strain Kavramı</b>	<b>23</b>
<b>4.2.2.1. Benek Takip Ekokardiyografi ve Strain</b>	<b>23</b>
<b>4.2.2.2. Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain ve Diyastolik Fonksiyonlar</b>	<b>24</b>
<b>4.2.2.3. Sol Atriyal Global Longitudinal Strain ve Diyastolik Fonksiyonlar</b>	<b>24</b>
<b>4.3. Son Dönem Böbrek Hastalarında Klasik Ekokardiyografik Diyastolik Disfonksiyon Belirteçleri ve Strain</b>	<b>26</b>
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>29</b>
<b>6. BULGULAR</b>	<b>31</b>
<b>7. TARTIŞMA</b>	<b>42</b>
<b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>47</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>48</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>A</b>	: Geç transmitral pik velositesi
<b>a'</b>	: Geç anüler doku doppler velositesi
<b>ACEİ</b>	: Anjiyotensin-converting enzyme inhibitörü
<b>AD</b>	: Aort darlığı
<b>ADKY</b>	: Akut dekompanse kalp yetmezliği
<b>AF</b>	: Atriyal fibrilasyon
<b>AKS</b>	: Akut koroner sendrom
<b>AMI</b>	: Akut miyokard infarktüsü
<b>ARB</b>	: Aldosteron reseptör blokörü
<b>ASE</b>	: American Society of Echocardiography
<b>ASKH</b>	: Aterosklerotik kalp hastalığı
<b>ASKVH</b>	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
<b>BNP</b>	: Brain natriüretik peptit
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>BTE</b>	: Benek takibi ekokardiyografi
<b>DD</b>	: Diyastolik disfonksiyon
<b>DF</b>	: Diyastolik fonksiyon
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DT</b>	: Deselerasyon zamanı
<b>E</b>	: Erken transmitral pik velositesi
<b>e'</b>	: Erken anüler doku doppler velositesi
<b>EACVI</b>	: European Association of Cardiovascular Imaging
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>eGFH</b>	: Estimated glomerüler filtrasyon hızı
<b>ePCWP</b>	: Estimated pulmonary capillary wedge pressure
<b>EPO</b>	: Eritropoetin
<b>FGF-23</b>	: Fibroblast growth faktör 23
<b>GFH</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GLP-1</b>	: Glukagon like peptit 1
<b>GLS</b>	: Global longitudinal strain
<b>HD</b>	: Hemodiyaliz
<b>HKMP</b>	: Hipertrofik kardiyomiyopati
<b>HT</b>	: Hipertansiyon

<b>KBH</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>KDIGO</b>	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>KV</b>	: Kardiyovasküler
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>KVO</b>	: Kardiyovasküler olay
<b>KY</b>	: Kalp yetmezliği
<b>LAS-cd</b>	: Sol atriyal strain(iletici faz, conduit faz)
<b>LAS-ct</b>	: Sol atriyal strain(kontraksiyon fazı)
<b>LASr</b>	: Sol atriyal strain(rezervuar faz)
<b>MR</b>	: Mineralokortikoid reseptörü
<b>MRA</b>	: Mineralokortikoid reseptör antagonisti
<b>MRG</b>	: Magnetik rezonans görüntüleme
<b>MY</b>	: Mitral yetmezlik
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NYHA</b>	: New York Heart Association
<b>PAB</b>	: Pulmoner arter basıncı
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PW</b>	: Pulsed wave(darbeleri dalga)
<b>RAAS</b>	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
<b>RKS</b>	: Renokardiyal sendrom
<b>s'</b>	: Sistolik anüler velosite
<b>SDBH</b>	: Son dönem böbrek hastalığı
<b>SGLT2</b>	: Sodyum glukoz transporter 2
<b>SoA</b>	: Sol atriyum
<b>SoAB</b>	: Sol atriyal basınç
<b>SoAEF</b>	: Sol atriyum ejeksiyon(emptying) fraksiyonu
<b>LAVİ</b>	: Sol atriyal volüm indexi
<b>SoV</b>	: Sol ventrikül
<b>SoVDB</b>	: Sol ventrikül doluş basıncı
<b>SoVDD</b>	: Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon
<b>SoVEDB</b>	: Sol ventrikül end diyastolik basınç
<b>SoVEDVİ</b>	: Sol ventrikül end diyastolik volüm indexi
<b>SoVH</b>	: Sol ventrikül hipertrofisi
<b>SVKİ</b>	: Sol ventrikül kitle indeksi
<b>UF</b>	: Ultrafiltrasyon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 4.1.** Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler hastalık gelişimine sebep olan temel fizyopatolojik mekanizmalar ve sebep oldukları kardiyovasküler patolojiler ..... 8
- Şekil 4.2.** Kronik böbrek hastalığında sol atriyal remodelinge(yeniden yapılanma) yol açan temel mekanizmalar ..... 12



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 4.1.</b>	Diyastolik disfonksiyonun birinci basamak evrelemesi[151] .....	22
<b>Tablo 4.2.</b>	Sol atriyum deformasyonunun fazları ve bağlı oldukları temel faktörler .....	26
<b>Tablo 6.1.</b>	Hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	32
<b>Tablo 6.2.</b>	Hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	33
<b>Tablo 6.3.</b>	Hastalarda diyaliz ile ilgili kan basıncı ve ağırlık değişiklikleri .....	34
<b>Tablo 6.4.</b>	Ekokardiyografik değişimlerin HD öncesi ve sonrası değişimleri.....	34
<b>Tablo 6.5.</b>	Strain ve LA hacimlerinin HD öncesi sonrası değişimleri .....	35
<b>Tablo 6.6.</b>	Hemodiyaliz sonrası GLS ve sol atriyal strain analizlerindeki değişimlerin korelasyonu.....	35
<b>Tablo 6.7.</b>	Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile kan basıncı, UF yüzdesi arasındaki korelasyonlar.....	36
<b>Tablo 6.8.</b>	Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile hemodiyaliz takip parametreleri ile ilişkisi .....	37
<b>Tablo 6.9.</b>	Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile hemodiyaliz takip parametreleri ile ilişkisi .....	38
<b>Tablo 6.10.</b>	Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile hemodiyaliz takip parametreleri ile ilişkisi .....	39
<b>Tablo 6.11.</b>	Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile hemodiyaliz takip parametreleri ile ilişkisi .....	40

## 1. ÖZET

**Giriş:** Kardiyovasküler hastalıklar, hemodiyaliz hastalarında oldukça sık görülmektedir ve bu hasta grubunda önde gelen mortalite nedenidir. Kronik böbrek hastalığı nedeni ile ortaya çıkan fizyopatolojik birçok faktör sol atriyal remodelinge (yeniden yapılanma) neden olarak sol atriyum mekaniklerinin bozulmasına ve sol atriyal çapta artışa neden olur. Sol atriyum yapısında meydana gelen değişiklikler doku doppler ekokardiyografi, pulse wave ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. Son yıllarda benek takip ekokardiyografi ile strain(gerinim)değerlendirmesi subklinik miyokardiyal disfonksiyonun belirlenmesinde önem kazanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kasım 2017 ile Mart 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde kronik HD tedavisi uygulanan ve bilinen majör kardiyovasküler hastalığı olmayan 39 HD hastası çalışmamıza dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, HD süresi(ay), HD ilişkili takip verileri, daha önce aldıkları renal replasman tedavisi (RRT) çeşitleri ve ekokardiyografinin yapıldığı zamandaki laboratuvar tetkik sonuçları kaydedildi. Hastaların HD seansının 1 saat öncesinde ve sonrasında *pulsed wave doppler ekokardiyografi* ve doku *Doppler ekokardiyografi* ile erken transmitral pik velositesi (E) , geç transmitral pik velositesi (A) ,deselerasyon zamanı, mitral medial ve lateral annülünden e' (erken anüler doku doppler velositesi), a'(geç anüler doku doppler velositesi) ve s' (sistolik anüler velosite) ile birlikte bunların oranları E/A, E/e (ortalama) ve "nagueh formülü  $1.24 \times E/e' + 1.9$ " ile ePCWP(estimated pulmonary capillary wedge pressure) hesaplandı. İki boyutlu benek takibi ekokardiyografi ile rezervuar (LASr) ,iletici (LAS-cd) ve kontraksiyon (LAS-ct) fazlarında sol atriyal strain ile global longitudinal *strain* (GLS) ölçümleri ile sol atriyum maksimum hacmi (LAV-max), sol atriyum minimum hacmi (LAV-min), sol atriyum atriyal kontraksiyonundan önceki hacmi (LAV-PreA) ve total sol atriyum emptying (boşalma) fraksiyonu (LAEF) hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı  $53.9 \pm 13.9$  yıl; 20'si (%51.3) kadın,19'u (%48.7) erkekti ve tümüne AV fistül yoluyla HD uygulanmaktaydı. Ortalama HD süresi 65.3 (4-300) aydı. Hastalardan 4'ü (%10.3) haftada 2 gün, 35'i (%89.7) haftanın 3 günü HD'ye girmekteydi. Ekokardiyografinin yapıldığı HD seansında ortalama UF miktarı  $2.7 \pm 0.8$  litre, UF yüzdesi ortalama  $\%3.9 \pm 1.3$  olarak saptandı. Geleneksel iki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi ile HD öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmelerde; mitral E, mitral A, mitral

lateral s', mitral lateral e' ve ePCWP değerlerinde anlamlı olarak azalma görülürken, (sırasıyla p:<0.001, p:0.011, p:0.029, p:0.023 ve p:0.005) HD sonrası mitral E/A ve mitral E/e' değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İki boyutlu BTE'de ise hastaların HD sonrası LAV-max, LAV-min ve LAV-preA değerleri anlamlı olarak azaldı. (sırasıyla p:0.001, p:0.014, p:0.033) Hastaların HD sonrası GLS değeri anlamlı olarak bozuldu (HD ncesi % -16.7 ± 3.11, HD sonrası % -14.2 ± 3.5, p: 0.000). Hastaların HD sonrası LASr, LAS-cd ve LAS-ct değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.(HD ncesi; LASr: % 22.95 ± 9.42, LAS-cd: % -12.71 ± 6.84, LAS-ct: % -11.24 ± 7.57; HD sonrası; LASr: % 20.58 ± 8.77, LAS-cd: % -10.87 ± 6.68, LAS-ct: % -10.32 ± 5.36.) Hastaların HD sonrası LAEF değerlerindeki azalma anlamlı değildi. (HD ncesi LAEF: % 50.03±12.30 HD sonrası LAEF: %49.39±10.97.)

**Sonuç:** HD seansı sonrasında, hastaların doku doppler ve pulse wave ekokardiyografi ile değerlendirilen parametrelerde değişme olurken, sol atriyal strain'in üç fazında da strain parametreleri değişmedi. Kronik HD hastalarında volüm değişikliklerinin sol atriyum strain üzerine etkisini değerlendiren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Hemodiyaliz, sol atriyum, strain, ekokardiyografi

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases are very common in hemodialysis patients and are the leading cause of mortality in this patient group. Many physiopathological factors that occur due to chronic kidney disease cause left atrial remodeling, leading to impaired left atrial mechanics and an increase in left atrial diameter. Changes in left atrial structure can be evaluated by tissue doppler echocardiography and pulse wave echocardiography. In recent years, strain evaluation by speckle tracking echocardiography has gained importance in determining subclinical myocardial dysfunction.

**Materials and Methods:** Between November 2017 and March 2020, 39 hemodialysis (HD) patients with no known major cardiovascular disease undergoing hemodialysis in the Hemodialysis Unit of the Department of Nephrology, Ankara University Faculty of Medicine were included in our study. Demographic characteristics, comorbidities, medications, HD duration (months), HD-related follow-up data, types of previous renal replacement therapy (RRT) and laboratory test results at the time of echocardiography were collected. Early transmitral peak velocity (E), late transmitral peak velocity (A), deseleration time were measured by pulsed wave doppler echocardiography and tissue doppler echocardiography one hour before and after HD, e' (early annular tissue doppler velocity), a' (late annular tissue doppler velocity) and s' (systolic annular velocity) from the mitral medial and lateral annulus and their ratios E/A, E/e (mean) and ePCWP (estimated pulmonary capillary wedge pressure) were calculated with "nagueh formula  $1.24 \times E/e'(\text{mean}) + 1.9$ " to calculate ePCWP. Two-dimensional speckle tracking echocardiography was used to measure left atrial strain and global longitudinal strain (GLS) in the reservoir (LASr), conduction (LAS-cd) and contraction (LAS-ct) phases and left atrial maximum volume (LAV-max), left atrial minimum volume (LAV-min), left atrial volume before atrial contraction (LAV-PreA) and total left atrial emptying fraction (LAEF) were calculated.

**Results:** The mean age of the patients was  $53.9 \pm 13.9$  years; 20 (51.3%) were female and 19 (48.7%) were male. All patients were undergoing HD with AVF. The mean duration of HD was 65.3 (4-300) months. Four patients (10.3%) were on HD 2 days a week and 35 patients (89.7%) were on HD 3 days a week. The mean UF volume was  $2.7 \pm 0.8$  liters and the mean UF percentage was  $3.9 \pm 1.3\%$  during the HD session in which echocardiography was performed. In the evaluation of the patients before and after HD by conventional two-dimensional echocardiography and tissue Doppler echocardiography; mitral E, mitral A, mitral lateral s', mitral lateral e' and ePCWP values were significantly decreased. (  $p < 0.001$ ,  $p < 0.011$ ,

p:0.029, p:0.023 and p:0.005) The changes in mitral E/A and mitral E/e' values of the patients after HD were not statistically significant. In two-dimensional BTE, LAV-max, LAV-min and LAV-preA values of the patients decreased significantly after HD (p:0.001, p:0.014, p:0.033). The GLS value of the patients significantly deteriorated after HD ( $16.7 \pm 3.11\%$  before HD,  $14.2 \pm 3.5\%$  after HD, p: 0.000). The decrease in LASr, LAS-cd and LAS-ct values of the patients after HD was not statistically significant. (Before HD; LASr:  $22.95 \pm 9.42\%$ , LAS-cd:  $-12.71 \pm 6.84\%$ , LAS-ct:  $-11.24 \pm 7.57\%$  after HD; LASr:  $20.58 \pm 8.77\%$ , LAS-cd:  $-10.87 \pm 6.68\%$ , LAS-ct:  $-10.32 \pm 5.36$ ) The decrease in LAEF values after HD was not significant. (LAEF before HD:  $50.03 \pm 12.30\%$  LAEF after HD:  $49.39 \pm 10.97\%$ )

**Conclusion:** While the parameters evaluated by tissue doppler and pulse wave echocardiography changed after HD, strain parameters did not change in all three phases of left atrial strain. More studies evaluating the effect of volume differences on left atrial strain are needed.

**Keywords:** Hemodialysis, left atrium, strain, echocardiography

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH); kronik hemodiyaliz(HD) hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir [1]. Kronik böbrek hastalığına (KBH) sahip bireyler; hastalığın erken evrelerinden itibaren artan KVH riskine sahiptir ve bu risk KBH evresi şiddetlendikçe artmaktadır. KBH seyrinde görülen inflamasyon, üremik toksinler, kemik-mineral metabolizması bozuklukları, kronik volüm yükü gibi birçok faktör, artan KVH riski ile ilişkilidir. Aynı zamanda HD seansının kendisi de miyokardiyal stres yaratarak kardiyovasküler (KV) mortalitede artışa sebep olmaktadır [2]. KBH ilişkili kardiyak remodeling (yeniden yapılanma) ; sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ve sol atriyal çapta artışa yol açmaktadır. KBH'li bireylerde ekokardiyografi ile sol atriyum volüm ve çapının değerlendirildiği çalışmalarda artan sol atriyal boyutun KVH riskinde artış, mortalite ve atriyal fibrilasyon(AF) sıklığı ile ilişkisi gösterilmiştir [3]. Artan sol atriyum hacmi artan sol atriyal basıncın ve artan sol ventrikül diyastol sonu basıncının yansıması olduğundan sol ventrikül diyastolik fonksiyonları hakkında da önemli bilgiler vermektedir [4].

Ekokardiyografi kardiyak yapı ve fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan; uygulaması kolay, invaziv olmayan, düşük maliyetli bir tekniktir [5]. KBH'ye sahip bireylerde artan KVH riski nedeni ile son yıllarda çalışmalar bu hasta grubunda KVH riskini erken tahmin etme üzerine yoğunlaşmıştır ve ekokardiyografi bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. Rutin iki boyutlu ekokardiyografik tekniklerle elde edilen bilgiler, kardiyak yapı ve fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler vermesine rağmen subklinik miyokardiyal disfonksiyonu erken dönemde saptamada yetersiz kalmaktadır. Bu amaçla iki boyutlu benek takip ekokardiyografi ile miyokardiyal deformasyonun(strain) değerlendirilmesi son yıllarda önem kazanmıştır. Sol atriyal strain; sol atriyum ve ventrikül fonksiyonları hakkında değerli bilgiler vermektedir [3]. Yapılan çalışmalarda azalan sol atriyal strainin hem sistolik ve diyastolik disfonksiyonla hem de kardiyovasküler olay sıklığı ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [6]. Sol atriyal strainin aynı zamanda hem pulmoner kapiller wedge basınç gibi hemodinamik belirteçler ile ekokardiyografik belirteçlere göre daha güçlü korele olduğu hem de miyokardiyal fibrözis, endokardiyal duvar kalınlığı ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [7, 8].

Sol atriyum fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda; sol atriyum volüm değerlendirmelerine göre birçok kardiyovasküler hastalığın prognozunu belirlemek ve tanısında daha üstün bir parametre olarak öne çıkan sol atriyal strainin, yüksek KVH riski taşıyan hemodiyaliz hastalarında normal bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuştur [9].

Bununla birlikte, HD hastaları gibi akut volüm değişikliklerinin sık görüldüğü hastalarda HD'nin sol atriyal strain üzerine etkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça kısıtlı olduğundan hemodiyalizin sol atriyum fonksiyonlarına etkisi net olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Bu çalışmada volüm değişikliği ve buna bağlı hemodinamik değişimlerin en sık görüldüğü haftanın ilk HD seansının sol atriyum fonksiyonlarına ve non-invaziv hemodinamik parametreler üzerine etkisi iki boyutlu benek takibi ekokardiyografi ve geleneksel iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir.



## 4. GENEL BİLGİLER

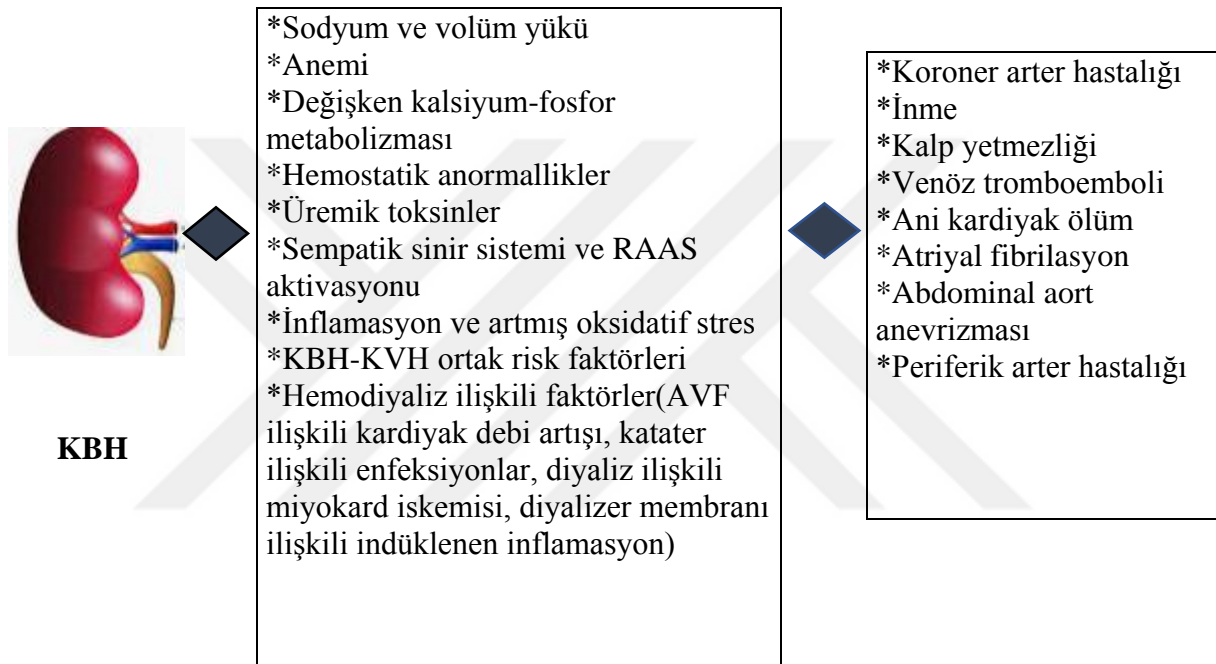
### 4.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki

KBH; kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [10, 11]. KBH'li bireylerde KVH görülme olasılığı; renal replasman tedavisi gerektiren son evre böbrek hastalığına ilerleme olasılığından daha yüksektir [12]. Kardiyovasküler olaylar (KVO) KBH'li hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir [1, 2]. Bu hasta grubunda KVH'ye bağlı mortalite artışı ve KVO sıklığı; KBH'nin erken evrelerinden itibaren başlamaktadır ve GFH'de azalma ve albuminüride artış ile yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda azalan GFH ile artan KV mortalite oranının 75 ml/dakika altındaki GFH düzeylerinde başladığı ve GFH 45 ml/dakika'nın altına düştüğünde daha belirgin olduğu saptanmıştır [1, 2, 13, 14]. Son dönem böbrek hastalarında (SDBH) normal popülasyona göre total ve kardiyovasküler mortalite 20-30 kat, fatal olmayan kardiyovasküler hastalık riski ise 10-30 kat daha yüksektir [15]. Güncel literatürde artan KVO sıklığı nedeniyle KBH, tüm nedenlere bağlı ölümler için koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmektedir [11].

KBH'li bireylerde akut koroner sendrom, stabil angina pectoris, konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları, kardiyak aritmiler, ani kardiyak ölüm, inme, abdominal aort anevrizması, tromboembolik olaylar ve periferik arter hastalığı gibi KVH'ler sağlıklı bireylere göre çok daha sıktır [16]. 637.315 hastanın dahil edildiği kreatinin bazlı hesaplanan eGFH ve albuminüri oranının kardiyovasküler sonlanımla ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, KBH ile kalp yetmezliği ve KV mortalite arasındaki ilişkinin ASKH ve inmeden daha güçlü olduğu, ayrıca albuminüri miktarı ile alt ekstremitte amputasyon riski arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur[13].

KBH ve KVH arasındaki karşılıklı güçlü etkileşim ve ilişki, üremi ilişkili metabolik faktörler, volüm yükü, RAAS aktivasyonu ve endokrin faktörlerin temelinde olduğu birçok faktörle ilgilidir. KBH'li ve KVH'li bireyler hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite, diabetes mellitus (DM), sigara, genetik yatkınlık gibi birçok ortak risk faktörüne sahiptir fakat KBH'de artan KVH riski, ortak risk faktörlerinin yanında kronik böbrek hasarının getirdiği farklı patofizyolojik süreçlerin de dahil olduğu karmaşık bir süreçtir. KBH'li bireylerde KVH ilişkili risk faktörleri tanımlamayı kolaylaştırmak adına geleneksel ve geleneksel olmayan faktörleri olarak iki ana grupta incelenebilir. Her iki grup da endotel disfonksiyonu, sistemik yaygın inflamasyon, anormal hemodinamik yanıtlar ve nörohumoral sempatik aktivasyon olmak üzere

KVH gelişimine yönelik ortak metabolik yolları etkiler. Geleneksel risk faktörleri KBH ve KVH için ortak olan yaş, HT, dislipidemi, DM, sigara, genetik yatkınlık, erkek cinsiyet gibi risk faktörleridir. Geleneksel olmayan risk faktörleri ise KBH sürecinin getirdiği; üremik toksinler, anemi, kemik mineral metabolizmasındaki anormalliklerin sebep olduğu vasküler kalsifikasyon, kronik inflamasyon, malnütrisyon, albuminüridir [17]. Risk faktörlerinin KVH'ye etkisi KBH evrelerine göre değişkenlik gösterebilir. Erken evre KBH'de ortak risk faktörleri, ileri evre KBH'de ise üremik toksinler daha baskın rol oynadığı kabul edilmektedir [18].



**Şekil 4.1.** Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler hastalık gelişimine sebep olan temel fizyopatolojik mekanizmalar ve sebep oldukları kardiyovasküler patolojiler

(Kısaltmalar: KBH: kronik böbrek hastalığı, RAAS: renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, KVH: kardiyovasküler hastalık, AVF: arteriyovenöz fistül)

#### 4.1.1. İnflamasyon ve Üreminin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü

KBH seyirinde ortaya çıkan üremik tablo; interlökin-1, interlökin-6(IL-6), interlökin-10, tümör nekrozis faktör alfa (TNF) gibi pro-inflamatuvar ve/veya anti-inflamatuvar sitokinlerin periferik salınımını artırır ve bu klinik tabloya eşlik eden düşük GFH nedeni ile bu sitokinler dolaşımdan yeteri kadar temizlenemez. Aynı zamanda eşlik eden C reaktif protein (CRP) artışı ile birlikte ortaya çıkan bu kronik düşük dereceli inflamasyon, hem kardiyak remodeling ve miyokardiyal fibrözis gelişimine yol açar; hem de aterosklerozun gelişimini ve ilerlemesini kolaylaştırır ve tüm bunlar KVH gelişiminde temel faktörler olarak öne çıkmaktadır [19-23].

İleri evre KBH'de ortaya çıkan bu miyokardiyal fibrözis; belirgin SoVH (sol ventrikül hipertrofisi) ve diyastolik disfonksiyonla karakterize bir tablo olan üremik kardiyomiyopatidir [24]. Birçok çalışmada; CRP, IL-6 ve fibrinojen gibi inflamasyon belirteçlerinin KBH'de kardiyovasküler sonuçların bağımsız belirleyicileri oldukları gösterilmiştir [25]. Üreminin yol açtığı oksidatif stresin bu hastalarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu arttırdığı ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) fonksiyonunda bozulmaya sebep olduğu bilinmektedir. KBH evresi ilerledikçe; daha yüksek çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), apo-B, trigliserit düzeyleri ile daha düşük HDL ve apo-A1 seviyeleri gözlenir. Tüm bunların sonucunda KBH seyrinde aterojenik lipit profili ortaya çıkar ve bu hastalarda hem artan ASKVH riski hem de kronik inflamasyonda artışa yol açan kısır bir döngü başlar [26, 27]. KBH'nin seyrinde gözlenen malnütrisyon ve hipoalbuminemi de kronik inflamasyonu şiddetlendirerek KV mortaliteyi önemli oranda artırır [19, 20, 28]. Aynı zamanda yapılan bir kohort çalışmasında metabolik sendrom için önemli bir biyobelirteç olan adiponektin düzeylerindeki azalmanın, kronik hemodiyaliz hastalarında KVH ilişkili mortalitede artışla ilişkili olduğu da gösterilmiştir [29]. Ayrıca hemodiyaliz hastalarında artmış homosistein düzeyi ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkinin, genel popülasyona göre daha güçlü olduğu bilinmektedir [21].

#### **4.1.2. Mikrobiyotanın Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü**

KBH seyrinde ortaya çıkan üre gibi metabolik atıkların bağırsak mikrobiyotasında hidrolizi sonucunda oluşan amonyak ve amonyum hidroksit gibi yan ürünler bağırsak luminal pH'sini artırır. Bozulan bağırsak pH'si bağırsak florasını değiştirir ve bozulan bağırsak florası nedeni ile bağırsak permeabilitesi artar. Aminoasitlerin katabolizması sonucunda bağırsak kaynaklı üremik toksinler açığa çıkar. Açığa çıkan bu toksinler ve bakteriyel diğer ürünler dolaşıma geçer. Yapılan çalışmalarda dolaşıma karışan bu toksinlerin inflamasyona, oksidatif strese, T hücre disfonksiyonuna ve kardiyotoksisiteye neden olarak KBH'de KVH riskini arttırdığı düşünülmektedir [30-32].

#### **4.1.3. Hemostatik Anormalliklerin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü**

KBH'de prokoagülanların aktivasyonu, endojen antikoagülanlarda azalma, trombosit fonksiyonlarında bozulma ve azalmış fibrinolitik aktivite görülür ve dolaşımda fibrinojen, faktör 7, faktör 8, von willebrand faktör ve d-dimer seviyeleri artar [33]. Görülen hemostatik anormalliklerin üremik hastaları hem aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve tromboz riski

taşıyan hiperkoagülabile durumlara hem de kanama ilişkili komplikasyonlara yatkın hale getirdiği bilinmektedir [34].

#### **4.1.4. Kemik-Mineral Metabolizmasındaki Değişikliklerin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü**

KBH'li hastalarda artan fosfat yükü nedeni ile fibroblast growth faktör-23(FGF-23) düzeyleri artar. FGF-23; osteositlerden salgılanan sistemik bir fosfat düzenleyicisidir. Hem 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesini baskılayarak 1,25 hidroksi-vitamin D düzeylerinde azalmaya hem de fosfatürüye yol açar. KBH'de nefron kaybı nedeni ile FGF-23'ün fosfatürük etkisi yeterli değildir ve baskılanan 1 alfa hidroksilaz aktivitesi nedeni ile oluşan aktif vitamin D eksikliği sekonder hiperparatiroidiye neden olur [35-37]. Bu hasta grubunda görülen kemik mineral metabolizmasında meydana gelen tüm bu değişiklikler vasküler kalsifikasyon ve arteriyal sertlikte artışa neden olmaktadır [35]. Oluşan vasküler ve valvüler kalsifikasyon; KVH riskinde artış, kötü kardiyovasküler sonlanım ve artan mortalite ile ilişkilidir [38, 39]. Aynı zamanda eşlik eden üremi ve DM varlığı da vasküler kasifikasyonu şiddetlendirmektedir [40, 41]. Bir çalışmada bu hastalarda artan FGF-23 düzeylerinin, miyokardiyal fibrözise neden olarak KV morbidite ve mortalitede artışa sebep olduğu ve bu hasta grubunda artan FGF-23 düzeyi ile SVKİ (sol ventrikül kitle indeksi) ve SoVH'nin bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [42]. Aynı zamanda FGF reseptörlerinin kofaktörü olan ve yaşlanma karşıtı bir hormon olarak kabul edilen alfa-klothonun KBH'de sağlıklı popülasyona göre azalmış olmasının KVH riskinde artışa sebep olabileceğini öne süren yayınlar da mevcuttur [43, 44].

#### **4.1.5. Aneminin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü**

KBH seyirinde anemi oldukça sık görülmektedir ve renal fonksiyon kaybı şiddetlendikçe aneminin sıklığı artar. KBH'li hastalarda anemi; bozulmuş yaşam kalitesi, kognitif bozukluk, sık hospitalizasyon, artan mortalite ve anemiye adaptasyon amacı ile meydana gelen kardiyak remodeling nedeni ile oluşan SoVH, angina, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir ve kötü kardiyovasküler sonlanım için bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda anemi ve endotel disfonksiyonun ilişkili olduğu, bir çalışmada hemoglobin değişkenliğinin kronik hemodiyaliz hastalarında karotis intima media kalınlığı arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir [45, 46]. KBH hastalarında anemi; azalmış eritropoetin (EPO) sentezi, üremiden kaynaklanan azalan eritrosit yaşam süresi, hiperparatiroidizm, mutlak veya fonksiyonel demir eksikliği, malabsorpsiyon ve malnütrisyona bağlı folat, B12 gibi

nütrisyonel parametrelerin eksikliği, kronik inflamasyona bağlı olarak artan hepsidin, IL-6 gibi faktörler aracılığı ile oluşan EPO direnci ve demir kullanım metabolizmasındaki bozukluk gibi birçok faktör sonucunda gelişir [47-49].

#### **4.1.6. Sodyum ve Volüm Yükünün Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü**

Tuz ve volüm yükü KBH'de SoVH, sol ventrikül dilatasyonu, sol atriyal hacimde genişleme ve diyastolik disfonksiyona yol açan temel faktörlerdir [50]. Volüm yükü; artan SVKİ ile birlikte sol ventrikülden dilatasyon ile karakterize eksantrik hipertrofiye, basınç yükü ise SoV (sol ventrikül) dilatasyonu olmadan SoV duvar kalınlığında artış ile karakterize konsantrik hipertrofiye yol açar [51]. KBH'de bozulmuş tübüloglomerüler geri bildirim ve artmış renal sodyum emilimi nedeni ile kan basıncının sodyuma daha da duyarlı hale geldiği bilinmektedir [52]. Yapılan çalışmalarda dokularda sodyum birikiminin de kötü kardiyovasküler sonlanım ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bir çalışmada hafif-orta dereceli KBH hastalarında deri sodyum düzeyleri ile total vücut suyu ve SVKİ'nin korelasyon gösterdiği, hemodiyaliz hastalarının KBH olmayan bireylerle kıyaslandığı başka bir çalışmada ise hemodiyaliz hastalarının kas ve deride daha fazla sodyum yüküne sahip olduğu ve bunun da kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [53, 54]. Ek olarak sodyumun doğrudan miyokard ve vasküler yapılarda birikerek basınç ve hacim yükünden bağımsız olarak miyokardiyal remodeling ve inflamasyona neden olabileceği ile ilgili görüşler de mevcuttur [55, 56]. Güncel literatürde; bu hasta popülasyonunda potasyum ile zenginleştirilmiş tuz kullanımı ile sodyum alımının azaltılmasının KVH riskini ve mortaliteyi azalttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur [54]. 2020 yılında yapılan bir modelleme çalışmasında KBH'li bireylerde potasyum ile zenginleştirilmiş tuz kullanımı ile KV mortalitede anlamlı azalma olacağı tahmin edilmiştir fakat KBH'li bireylerde özellikle hiperkalemi riski nedeni ile daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [57].

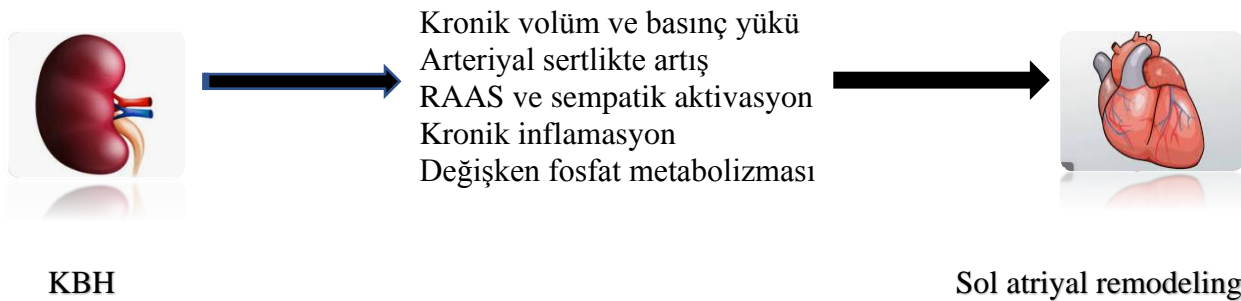
#### **4.1.7 Diskaleminin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü**

KBH seyrinde serum potasyum konsantrasyonunun; GFH düzeyi, kullanılan ilaçlar, demografik faktörler, beden kitle indexi, vücut pH dengesi ve DM varlığı gibi birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir. Hiperkalemi bu hasta grubunda hipokalemiden daha yaygındır ve hem kötü klinik sonlanımla ilişkilidir hem de ACE inhibitörleri ve ARB gibi renoprotektif olduğu bilinen ajanların kesilmesine sıklıkla sebep olmaktadır [58]. KBH'li hastalarda hiperkalemi varlığı hem uzun dönem hem de kısa dönem mortalitenin güçlü belirleyicisidir;

aynı zamanda KBH ve KAH olan hastalarda kısa vadede ani ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [59]. Hipokalemi ise bu hasta grubunda mortalite, KVO ve hospitalizasyon için güçlü bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Serum potasyum düzeyinin 4-5 meq/L aralığında tutulması kötü klinik sonuçları riskini en aza indirir [58].

#### 4.1.8. RAAS ile Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu, Endotel Disfonksiyonu ve Bunların Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü

RAAS ve sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu KBH'nin erken evrelerinden itibaren başlar ve bu aktivasyon hipertansiyon, kan basıncından bağımsız KBH progresyonu, SoVH, endotel disfonksiyonu, KY ve mortalite riskinde artışla yakından ilişkilidir [60-62]. KBH'de azalan nitrik oksit (NO) biyoyaralanımı endotel disfonksiyonuna yol açar ve bu disfonksiyon albuminüri düzeyi ile koreledir [63-66]. Endotel düz kas kasılmasını, trombosit agregasyonunu, endotele lökosit adezyonunu etkileyen bu endotelyal disfonksiyon aynı zamanda aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli rol oynar. Bu hasta grubunda gözlenen endotelyal glikokaliks defektinin de hem mikroalbuminüri hem de ateroskleroza katkı yaptığı gösterilmiştir [67]. Yapılan çalışmalarda katekolamin metabolizmasında görev alan renalaz düzeyinin KBH'de azalmasının da endotelyal disfonksiyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir [18, 68]. NO'nun yarışmalı inhibitörü ADMA (asimetrik dimetil arjinin) kardiyak outputu düşüren, sistemik vasküler direnci arttıran, endotelyal disfonksiyona katkıda bulunan bir moleküldür ve KBH'de dolaşımdaki seviyeleri artar. Yapılan çalışmalarda KBH'de artan ADMA konsantrasyonu ile SoVH'nin ve kardiyovasküler mortalitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir [69, 70]. Aynı zamanda ADMA, KBH progresyonunda güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak da kabul edilmektedir [71].



**Şekil 4.2.** Kronik böbrek hastalığında sol atriyal remodeling(yeniden yapılanma) yol açan temel mekanizmalar

(Kısaltmalar: RAAS: renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi)

#### **4.1.9. Kardiyorenal Sendrom**

Kardiyak ve renal fonksiyonların birbirine bağımlılığı ve karşılıklı etkileşimi, bu sistemlerden herhangi birindeki akut ya da kronik bozukluğun diğer sistemde akut ya da kronik işlevsel bozukluğa yol açmasına neden olabilir. Kardiyak/renal fonksiyonlardaki bozulmanın diğerini etkilediği tabloya kardiyorenal sendrom adı verilmektedir. 5 farklı çeşidi vardır. Tip 1 ve tip 2 kardiyorenal sendrom; kardiyak disfonksiyonun akut ya da kronik süreçte renal fonksiyon bozukluğuna yol açmasını; tip 5 ise sistemik hastalıkların kısa ya da uzun vadede kardiyak ve renal disfonksiyona eş zamanlı yol açmasını tanımlar.

Renal fonksiyonlardaki akut bozulmanın akut kardiyak fonksiyon bozukluğuna yol açması tip 3 akut renokardiyal sendrom; renal fonksiyonlardaki kronik bozulmanın volüm yükü, elektrolit imbalansı gibi faktörler nedeni ile uzun dönemde kardiyovasküler fonksiyonlarda bozulmaya sebep olması tip 4 kronik renokardiyal sendrom olarak tanımlanır. Tip4 RKS'de SoVDD (sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu), SoVH, kardiyak remodeling gibi nedenlerle AMI, ADKY, inme gibi akut KVO riskinin arttığı bilinmektedir [72-75].

#### **4.1.10. Kronik Böbrek Hastalarında Kardiyovasküler Risk Yönetimi**

KBH'li bireylerde KVH risk yönetiminde fiziksel aktivitenin artırılması, sigaranın bırakılması, tuz alımının azaltılması gibi yaşam tarzı modifikasyonları ile birlikte farmakolojik tedaviler de oldukça önemlidir [76]. KBH'de LDL kolesterol düzeyi koroner riski değerlendirmede kullanılmamalıdır. Yüksek LDL kolesterol düzeyleri yüksek kardiyovasküler mortalite ve koroner risk ile ilişkili olsa da düşük eGFH'de LDL kolesterol ve koroner risk arasındaki ilişki zayıf olduğundan KDIGO 2013 KBH'de lipit yönetim kılavuzu, statin tedavisi alması gereken hastaları belirlemede LDL-kolesterol düzeyinin kullanılmasını önermemektedir. Kılavuz 50 yaş ve üstü eGFH <60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan yetişkinlerde statin ve/veya ezetimib tedavisini sınıf-1A kanıt düzeyinde öneri olarak sunmuştur [77]. Statin tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda güncel kılavuzlarda ezetimib diğer bir seçenek olarak öne çıkmaktadır [51].

KDIGO 2021 KBH'de kan basıncının yönetimi kılavuzu, hastalar tarafından tolere edilebildiği sürece bu hasta grubunda sistolik kan basıncının 120 mmHg altına düşürülmesini önermektedir. Kan basıncı hedefi ile ilgili çalışmaların yetersiz sayıda olması nedeni ile bu hedef üzerinde literatürde henüz fikir birliği yoktur. Bu hasta grubunda optimal hedef kan

basıncı düzeyini belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [78, 79]. Yapılan çalışmalarda albüminürlü hastalarda renoprotektif etkileri bilinen RAAS blokörlerinin klinik pratikte GFH 15-45 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastaların yarısından fazlasında ABH ve hiperkalemi endişesi nedeni ile başlandıktan sonra 5 yıl içinde kesildiği gösterilmiştir [78, 80]. KDIGO KBH uygulama kılavuzu GFH 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> altında olan ve komorbiditeleri nedeni ile ABH riski yüksek olan hastalarda RAAS blokörlerinin geçici olarak kesilmesini önermektedir [81]. Güncel çalışmalarla bu hasta grubunda RAAS blokörlerinin kesilmesinin bu hasta grubunda kötü KV sonlanım riskini arttırdığı kanıtlanmıştır [80, 82]. Mineralokortikoid reseptörleri(MR) ; distal nefron, vasküler endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, podositler, mezengiyal hücreler ve renal fibroblastlarda yer almaktadır ve KBH progresyonunda MR aktivasyonunun vazokonstriksiyon, oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olduğu bilinmektedir [83]. Spironolakton, eplerenon gibi steroid yapısına sahip MRA'ların çok uzun yıllardır düşük EF'li kalp yetmezliği, AMI sonrası sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda mortaliteyi, KY ilişkili hospitalizasyon sıklığını azalttığı bilinmektedir. Aynı zamanda MRA'lar hem dirençli hipertansiyon tedavisinde hem de albüminürinin azaltılması için RAAS blokörlerine ek olarak kullanılan değerli ajanlardır. Steroid yapıdaki MRA'ların KBH'de özellikle hiperkalemi ilişkili yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır; bu nedenle hiperkalemi açısından daha güvenli ve daha az yan etki profiline ulaşmak amacıyla steroid yapıda olmayan iki farklı ajan finerenon ve esaxerenone geliştirilmiştir [84]. Bu ajanlarla yapılan iki büyük faz 3 çalışması FİDERO-DKD ve FİGARO-DKD çalışmalarıdır. Bu iki çalışmada; hastalar tarafından tolere edilebilen en yüksek dozda ACEİ ya da ARB kullanımı olan, orta derece albüminürisi olan evre 2-4 KBH'li DM'li hastalar ile ciddi albüminürisi olan evre 1-2 KBH'li DM'li hastalarda finerenon kullanımı ile kardiyovasküler olay ilişkili risklerin daha az olduğu ve KBH progresyonunun azaldığı, düşük de olsa hiperkalemi riskinin devam ettiği gösterilmiştir. Her 2 çalışmada da albüminürisi olmayan, serum potasyumu >4.8 meq/lt olan ve düşük EF'li KY olan hastaların hariç tutulmuş olması önemlidir ve KBH gibi hem KY'nin hem de potasyum dalgalanmalarının sık olduğu hastalarda, geniş alanda kullanımları ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [85, 86]. Güncel literatürde non-steroid MRA'lar ile SGLT2 inhibitörlerinin birlikte kullanımının, bu hasta grubunda hiperkalemi riskini azalttığını gösteren az sayıda çalışma mevcut olup daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [84]. Mikrovasküler komplikasyonları önleme açısından bu hasta grubunda glisemik kontrol de oldukça önemli olduğundan SGLT2 inhibitörleri KDIGO 2020 ve 2022 KBH'de diyabet yönetimi kılavuzunda kardiyorenoprotektif etkileri nedeni ile diyabetik KBH'lilerde metformin ile birlikte ilk sıra antidiyabetik olarak önerilmektedir [87]. Yapılan meta-analizlerde eGFH<30 ml/dakika/1.73 m<sup>2</sup> olan ve albüminürisi olmayan

hastalarda dahi SGLT2'lerin kardiyorenal protektif etkileri gösterilmiştir[88, 89]. KDIGO 2022 KBH'da diyabet yönetimi kılavuzunda; GLP-1 agonistlerini renoprotektif ve kardiyoprotektif etkileri nedeni ile yaşam tarzı modifikasyonu, metformin ve SGLT-2 ile hedef glisemik düzeye ulaşılamayan hastalarda önerilmekle birlikte; GLP-1 agonistleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [90, 91]. Aynı kılavuz; tip-1 ve tip-2 diyabetli tüm hastalarda statin tedavisi önermektedir [91].

#### **4.1.11. Kronik Böbrek Hastalığı Seyrinde Kardiyak Bozukluklar**

SoVH; KBH'li bireylerde en sık görülen kardiyak yapısal patolojidir ve SDBH'de kötü prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir [92, 93]. SoVH'nin; erken evre KBH ile birlikte başladığı, KBH evresi ilerledikçe şiddetlendiği bilinmektedir[94]. Hipertansiyon veya vasküler kalsifikasyon ilişkili azalmış kompliyansdan kaynaklanan artan basınç yükü(afterload) ; anemi, yüksek debili arteriyovenöz fistüller, RAAS aktivasyonu sonucu oluşan tuz ve hacim yüklenmesi sonucu artan preload; hiperparatiroidi ve artan FGF-23 ile birlikte bozulmuş kemik mineral metabolizması, bozulmuş NO metabolizması, artan kardiyak endojen glikozit konsantrasyonları gibi birçok hücrel ve humoral faktör kardiyak remodelinge yol açarak kardiyak fibrözis, SoVH, sol atriyum hacminde genişleme ve diyastolik disfonksiyona neden olur [95-101].

Yapılan bir çalışmada aşikar koroner arter hastalığı olmayan SoVH'li SDBH'li bireylerde, böbrek fonksiyonları korunmuş hastalara kıyasla miyositlerde artmış hipertrofi, miyokardiyal kapillerler oranında azalma, artmış interstisyel fibrözis ve azalmış kapiller-miyosit oranı görülmüştür. Tüm bunlar iskemi toleransını azaltan ve ASKVH gelişiminde rol oynayan faktörlerdir [102]. Tüm bu değişikliklerle birlikte elektriksel ileti dağılımının da bozulması ölümcül aritmilere yol açar. Eşlik eden volüm yüklenmesi, aşırı sempatik aktivasyon, elektrolit imbalansı ve diyalizin yarattığı hemodinamik stres gibi faktörler de düşünüldüğünde bu hasta grubunda ani kardiyak ölüm sıklığının fazla olması şaşırtıcı olmamaktadır. Bu nedenlerle özellikle de diyaliz bağımlı SDBH'de akut volüm yükü değişimi göz önüne alındığında SoVH, KV mortalite için kritik ve değiştirilebilir bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır [102, 103] [104-106].

Üreminin koroner kollateral gelişimi üzerine etkisinin değerlendirildiği, 131 üremik hastanın ve 134 normal böbrek fonksiyonuna sahip bireyin karşılaştırıldığı bir çalışmada üremik hastalarda koroner kollateraller %41 daha az bulunmuştur [107]. Benzer şekilde

KBH'nin koroner kan akımına etkisinin değerlendirildiği birçok çalışmada miyokardiyal koroner akış rezervinin GFR ile paralel olarak KBH evresi ilerledikçe azaldığı görülmüştür [108, 109].

Atriyal fibrilasyon ve KBH'nin yakın ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. 2021 yılında 71-94 yaş arası 2257 yetişkinde KBH şiddeti ile aritmi sıklığı ve aritmi tipinin değerlendirilmesi amacı ile hastaların 2 haftalık elektrokardiyografik takiplerinin yapıldığı bir çalışmada; KBH'nin atriyoventriküler blok ve ventriküler aritmiler ile de ilişkili olduğu, albüminüri şiddeti ile AF sıklığı, AF'de geçen süre ve non-sustained ventriküler taşikardi sıklığının ilişkili olduğu ve düşük eGFH'ye sahip hastalarda atriyoventriküler blok sıklığının arttığı gösterilmiştir [110].

KBH'de ateroskleroz, arterioskleroz ve dejeneratif valvüler kalp hastalıkları oldukça sıktır. Erken evre KBH'de bile hem geleneksel risk faktörleri hem de bozulmuş kalsiyum-fosfor dengesi, üremik toksinler, artan apoptozis, kalsiyum inhibitörlerinin tükenmesi gibi KBH seyrinde ortaya çıkan birçok faktör vasküler ve valvüler aktif kalsifikasyona neden olur [111, 112]. KBH'li bireylerde mediyal ve intimal kalsifikasyon olmak üzere iki tip kalsifikasyon görülür. Mediyal kalsifikasyon arterioskleroz olarak bilinir ve aort ve ana dallarının mediyal tabakasının dilatasyonu ve duvarda kalınlaşmaya neden olarak arteriyal sertlikte artışa; intimal kalsifikasyon ise orta çaplı arterlerde plak oluşumu ile karakterize ateroskleroza neden olur ve her ikisi de artmış nabız basıncı, azalan koroner perfüzyon basıncı, SoVH, sistolik ve diyastolik disfonksiyonun sonucu olarak kötü KV sonlanım ile ilişkilidir [113]. Yapılan çalışmalarda bu hasta popülasyonunda aterosklerozun akut plak rüptüründen daha çok kronik miyokardiyal iskemi, miyokardiyal fibrozis, kalp yetmezliği ve SDBH gelişimine yol açtığı, akut koroner sendrom insidansının beklenenin aksine daha düşük olduğu ve hemodiyaliz hastalarında statin tedavisinin kardiyovasküler sonlanıma olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir [114-117]. Karotis intima-media kalınlığında artış aterosklerozun erken bir göstergesidir ve yapılan çalışmalarda KBH'nin karotis intima-media kalınlığında artış için risk faktörü olduğu, evre 3-5 KBH'de karotis intima-media kalınlığı ile KVO sıklığı riskinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Karotis intima-media kalınlığı ile koroner arteriyal kalsifikasyon arasında korele bir ilişkinin olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır [118-123]. Dejeneratif valvüler kalp hastalığı SDBH'de oldukça sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, periton diyalizi hastalarında valvüler kalsifikasyon sıklığının %30-62, hemodiyaliz hastalarında ise %45.5-52 sıklıkta olduğu gösterilmiştir [124]. Valvüler kalsifikasyon sıklıkla aort ve mitral kapaklarda yetmezlik ve/veya darlık olarak ortaya çıkar ve mortaliteyi olumsuz yönde etkiler. Yapılan bir çalışmada,

hemodinamik olarak anlamlı aort darlığının hemodiyaliz hastalarında normal popülasyona göre 10-20 yıl daha erken ortaya çıktığı; başka bir çalışmada ise hemodiyaliz hastalarında biyoprotez kapak disfonksiyonunun daha erken ortaya çıktığı gösterilmiştir [125-127].

#### **4.1.12. Hemodiyaliz İlişkili Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kronik böbrek hastalarında; sıvı yüklenmesi, üremik kardiyomiyopati, sekonder hiperparatiroidi ve değişen kemik mineral metabolizması, anemi, lipit profilinde değişiklik, bağırsak mikrobiyotası kökenli üremik toksinler gibi faktörlere ek olarak hemodiyalizin kendisi de KV sistem üzerinde ek miyokardiyal stres ve hasar oluşturmaktadır [128]. Yapılan çalışmalarda HD hastalarında ani kardiyak ölüm insidansının normal popülasyona göre 10-50 kat fazla olduğu gösterilmiştir [129]. SoVH; hemodiyaliz hastalarında da en yaygın görülen kardiyak klinik bulgudur [128]. HD hastalarında; düşük enfeksiyon riski, yüksek kan akım hızı nedeni ile en sık kullanılan vasküler erişim yolu AVF'dir ve AVF santral venöz katater ile kıyaslandığında daha düşük KV mortalite ve daha düşük tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkilendirilmiştir. AVF'nin neden olduğu kardiyak debi artışı SoVH, koroner perfüzyonda azalma, oksijen ihtiyacında artış gibi nedenlerle subendokardiyal iskemiye neden olabilir [130-132]. Yapılan çalışmalarda zaman içerisinde AVF'si kapatılan hastalarda hem eksantrik hem de konsantrik hipertrofinin gerilediği gösterilmiştir [133].

Hemodiyalizin; trombosit disfonksiyonuna yol açan birçok üremik toksini temizlediği bilinmektedir fakat diyaliz sırasında kanın yapay diyalizör membrana teması nedeni ile tromboz ve inflamasyon indüklenir, kompleman ve pıhtılaşma kaskadı aktifleşir [134, 135]. Hemodiyaliz hastalarında sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak KVO insidansı hemodiyalize başladıktan sonra ilk birkaç hafta içinde en yüksektir. Yapılan çalışmalarda HD öncesi CRP yüksekliğinin HD'ye bağlı bölgesel sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [136, 137]. Üremik hastalarda vasküler kalsifikasyon ve bozulmuş baroreseptör yanıtı nedeni ile diyaliz sırasındaki volüm uzaklaştırılmasına yeterli ve uygun hemodinamik yanıt verilemez; bu da KV sistem üzerine ek hemodinamik stres yüklemektedir. Yapılan çalışmalarda; intradiyalitik hipotansiyonun artmış mortalitenin belirleyicisi olduğu ve aynı zamanda bu hasta grubunda diyaliz seansları arasındaki sıvı retansiyonunun kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [138-140]. Aynı zamanda hemodiyaliz hastalarında diyaliz seansı esnasında dolaşımdaki NO seviyesinin azaldığı, bunun da endotelial disfonksiyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir [141].

HD seansı sırasında iskeminin sessiz belirteçleri olan asemptomatik dinamik ST-T değişimleri, elektrolit ve UF hacim değişikliklerine bağlı repolarizasyon anormalliklerinin oldukça sık olduğu bilinmektedir. HD; miyokardiyal global kan akımında azalmaya sebep olur ve bu nedenle perfüzyonun azaldığı segmentlerde duvar hareket anormallikleri ortaya çıkar [142, 143]. Bu durum miyokardiyal stunningdir. (Miyokardiyal sersemleme: kısa süreli iskemi periyodundan sonraki reperfüzyon döneminde geçici olarak açığa çıkan mekanik disfonksiyon durumu) Yapılan çalışmalarda; HD seansı sırasında UF hacmi ve sistolik kan basıncındaki azalmaların HD kaynaklı duvar hareket anormallikleri ile ilişkisi ve bu anormalliklerin HD sırasında kademeli geliştiği gösterilmiştir. HD ilişkili duvar hareket anormalliklerinin olduğu hastalarda olmayanlara göre mortalite önemli oranda fazla, EF ise anlamlı derecede az bulunmuştur [144-146].

#### **4.2. Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Ekokardiyografinin Yeri**

KBH'ye sahip bireylerde kardiyak disfonksiyon genellikle atipik semptomlarla ortaya çıktığından veya sessiz seyrettiğinden bu hasta popülasyonunda olası kardiyak patolojileri erken saptamada kardiyak görüntülemeler oldukça değerlidir [5]. Bu amaçla transtorasik ekokardiyografi, benek takibi ekokardiyografi, gerçek zamanlı üç boyutlu ekokardiyografi, kardiyak BT, intravasküler ultrasonografi, kardiyak MRG, PET gibi birçok görüntüleme tekniği kullanılmaktadır [147]. Kardiyak yapı ve fonksiyonları belirlemede altın standart olan kardiyak MRG; miyokardiyal skar, intersitisyel fibrözis, miyokardiyal perfüzyon, koroner kan akışı hakkında değerli bilgiler sağlayan aç-ıbağımsız, tekrarlanabilen, non-invaziv bir tetkiktir. Nefrojenik sistemik fibrözis riski nedeni ile GFR <30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> altında kullanımının kısıtlı olması nedeni ile son yıllarda yeni kuşak gadolinyum bazlı kontrast maddeler kullanılmaya başlanmış, gelişen teknoloji ile birlikte kontrast kullanılmayan özel T1 sekans ilişkili haritalamaların yapıldığı MRG teknikleri ile kardiyak yapı ve fonksiyonların değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. Kolay ulaşılabilir olmaması, görece pahalılığı, metalik implantların ve kullanılan kontrast maddelerin bu hasta grubunda kullanılmasının yarattığı riskler nedeni ile kardiyak MRG birinci sırada tercih edilmemektedir [5]. Son çalışmalarda gündeme gelen PET ise koroner akış rezervi, miyokardiyal perfüzyon, iskemi, infarkt, ateroskleroz hakkında değerli bilgiler vermekle birlikte bu hasta grubunda radyoizotopun biyodağılımı ile ilgili net olmayan veriler ve mevcut çalışmaların hep az sayıda hastayı kapsaması nedeni ile kullanılabilirlik ve standardizasyon açısından belirsizliğini korumaktadır [148]. Ekokardiyografi ise göreceli olarak daha düşük maliyetli olması, ulaşılabilirlik kolaylığı ve non-invaziv olması nedeni ile bu amaçla en çok kullanılan tetkiktir. KDIGO rehberleri; kardiyak yapısal ve fonksiyonel

bozuklukların, bu hasta grubunda sık prevalansı nedeni ile hemodiyalize başlandıktan sonra ilk 3 ay içinde hastalara ekokardiyografik görüntüleme yapılmasını önermektedir [106]. M mod ekokardiyografi, iki boyutlu ekokardiyografi, doku doppler ekokardiyografi gibi farklı ekokardiyografik teknikler ile kardiyak yapı ve fonksiyonlar hakkında değerli bilgiler edinilmektedir. Ekokardiyografi ile atriyal ve ventriküler hacim-çap, duvar kalınlıkları, akım hızlarının hesaplanmasıyla sağ atriyal basınç, pulmoner arter basıncı, sol ventrikül doluş basıncı ve valvüler patolojilerle ilgili bilgiler kolayca edinilebilir [5, 92, 149].

#### **4.2.1. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi**

Normal diyastolik fonksiyon; sol ventrikül doluş basıncı ve pulmoner kapiller wedge basıncı artmadan sol ventrikülün doluşu olarak tanımlanmaktadır. SoV doluş basıncında anormal artış ise diyastolik kalp yetmezliği olarak tanımlanır[150]. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ve sol atriyumun fizyolojisi birbiri ile yakın ilişkilidir. Sol ventrikül doluş basıncında artış; artan sol ventrikül end-diyastolik basınç (SoVEDB) ve artan sol atriyal basıncın yansımasıdır fakat artmış SoVEDB'den farklı olarak artan sol atriyal basınca (SoAB) her zaman pulmoner venöz basınç artışı eşlik etmektedir [151, 152].

Ekokardiyografide diyastolik disfonksiyonun saptanması; temelde tahmini sol ventrikül doluş basıncının değerlendirilmesini içerir ve bu amaçla iki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi gibi farklı ekokardiyografik tekniklerle; erken transmitral pik hızı (E), geç transmitral pik (atriyal kontraksiyon) hızı (A), septal ve lateral erken anüler doku doppler hızları (e' septal-lateral), geç anüler doku doppler hızı (a'), triküspit pik regürjitasyon hızı (TRVmax), sol atriyal volüm indeksi (LAVİ), E/A, E/e', deselerasyon zamanı (DT) gibi parametreler değerlendirilir. 2016 ASE ve EACVI klavuzları bu parametreleri kullanarak diyastolik disfonksiyonun (DD) belirlenmesini sağlayan algoritmalar oluşturmuştur [152].

Pulse wave(PW) ekokardiyografi ile değerlendirilen transmitral akım hızları DD'nin önemli belirteçleridir. Normal transmitral PW dalga formları transmitral E ve A dalgalarıdır. E dalgası hızlı ventriküler doluş sırasında mitral kapaktaki maksimum akım hızını, A dalgası ise atriyal kontraksiyon sırasında mitral kapaktaki maksimum akım hızını yansıtır ve sol atriyum atım hacminin bir göstergesidir. Sağlıklı bireylerde SoV doluşunun çoğunluğu hızlı ventriküler doluş aşamasında gerçekleşir. Bu nedenle E>A'dır. Deselerasyon zamanı ise pik E

dalgasının başlangıcındaki değere (bazal çizgiye) tekrar dönmesi için geçen süredir. Normal E dalgası DT 160-200 msn'dir, ilerleyen yaşlarda DT uzar [152-154].

Erken evre DD (grade1 DD) döneminde; gecikmiş relaksasyon doluş paterni ortaya çıkar, E dalgası DT'si uzar ( $>240$  m/sn) ve SoA-SoV arasındaki basınç gradiyenti azaldığından E dalga pik hızı düşer. Tüm bunlara bağlı olarak atriyumda biriken volüm nedeni ile A dalga pikinde artış ve en sonunda da normalde 0.8-2 aralığında beklenen E/A oranında tersine dönme ortaya çıkar. ( $E/A \leq 0.8$ ) Erken evre DD'de sol ventrikül doluş basıncı (SVDB) normaldir; SoA çapında artış ve SoVEDB artışı genellikle ortaya çıkmaz [152]. Grade 2 DD ise pseudonormal doluş paterni olarak isimlendirilir ve bu evrede daha da bozulan SoV kompliyansı nedeni ile ventriküler hızlı doluş sırasında ventrikül içi basınç daha küçük SoV hacminde artar; bu da hızlı doluşun erken sonlanmasına neden olarak E dalgası DT'sini normale döndürür ya da kısaltır, E dalgası pik hızı artar. Atriyumdan ventriküllere iletilemeyen volüm nedeni ile SoAB artar, atriyal kontraksiyon bozulur ve azalmış SoA atım hacmi ortaya çıkar. Bu evrede E/A oranı tekrar yalancı normalize olur ( $E/A > 1$ ) [152, 154]. Grade 3 DD ise restriktif doluş paterni olarak isimlendirilir ve bu son evrede daha da bozulan SoV kompliyansı nedeni ile SoA yetmezlik bulguları ortaya çıkar; E dalga velositesi artar ( $>1.2$  m/sn), E dalga DT'si kısalmır ( $<160$  m/sn). DD'li bir hastada DT'nin 140 msn'nin altında olması kısıtlayıcı dolum için güçlü bir belirteçdir. Artan SoVEDB ve SoAB nedeni ile A dalga velositesi azalır. DD ilerledikçe SoA sistolik yetmezliği ve SoA'da çap artışı artar; E/A oranı daha da artar. Tüm bu değişikliklerin volüm durumu, valsalva manevrası, aritmiler gibi birçok faktörden etkilenebileceği de bilinmektedir [152].

Mitral anüler doku doppler ekokardiyografi ile kalp siklusu boyunca mitral kapağın posterior (lateral) ve anterior (medial-septal) anülüsünün aşağı ve yukarı yöndeki hareketinin hızı ölçülebilir [152]. DD'nin ilk aşamasında ortaya çıkan miyokardiyal geri tepmedeki (recoil) bozulma miyokardiyal liflerin uzama hızını geciktirir, bu da mitral anülüsün longitudinal hareketini etkiler. Mitral anülüsün longitudinal hareket hızlarındaki değişimin doku doppler ekokardiyografi ile incelenmesi DD hakkında bilgi verir [155].

Sistol sırasında mitral anülüsün apekse doğru inişine mitral anüler düzlem ekskürsiyonu adı verilmektedir ve bu inişin dopplerdeki karşılığı s' dalgasıdır ve temelde sistolik fonksiyonla ilişkilidir [152].

Mitral anülüsün eski yerine dönüşü erken diyastol (ventriküler hızlı doluş evresi) ve geç diyastolde (atriyal kontraksiyon evresi) gerçekleşir. Erken diyastolik anüler yükselme

ekokardiyografide e' dalgasını (mitral annülüs erken doppler velositesi) oluşturur. e' ; E ve A'ya göre SoAB ve preloaddan daha az etkilenir bu nedenle SoV miyokardiyal gevşemesinin daha spesifik bir yansımasıdır. Ayrıca e' ; ventriküler relaksasyon, kompliyans ve kontraksiyon kuvveti ile doğrudan ilişkili olduğundan sistolik fonksiyon bağımlı bir parametredir ve azalan e' DD göstergesidir [156, 157]. Diyastaz sonrası atriyal kontraksiyon sırasında mitral anülüsün yukarı hareketi ise a' dalgasını oluşturur (atriyal pompa fonksiyonu)[158].

SoV dolumu ile ilgili temel bilgiler sağlayan e' , SoV gevşeme hızının; a' ise atriyal kontraksiyonun güvenilir belirteçidir. Normal diyastolik fonksiyona (DF) sahip bireylerde e' > a''dır. SoV gevşeme süresi uzadıkça a' > e' olur. Bu başlangıçta erken diyastolik dolumdaki azalmaya bağlı olarak atriyal kontraksiyonda artışa bağlıdır. İlerleyen aşamalarda LV doluş basıncı arttıkça e' ile birlikte a' da düşer; kompanse edici atriyal fonksiyon bozulur [152, 156, 159].

2016 ASE ve EACVI rehberlerine göre normal septal e' > 7 cm/s veya lateral e' > 10 cm/s'dir. 15 ve üzeri ortalama bir E/e' (e'; e'lateral ve e'septalin ortalamasıdır) yüksek spesifite ile artan SoAB ve DD'yi gösterir. E artışı temel olarak volüm yükü ile; e' de azalma ise temel olarak artan ventriküler sertlik ile ilişkilidir. Eğer septal e' ve lateral e' ayrı ayrı hesaplanamıyorsa, klavuz E/e' lateral > 13 veya E/e'septal > 15 değerlerinin yüksek SoV dolum basıncının göstergesi olarak kabul edilebileceğini vurgulamıştır [160, 161].

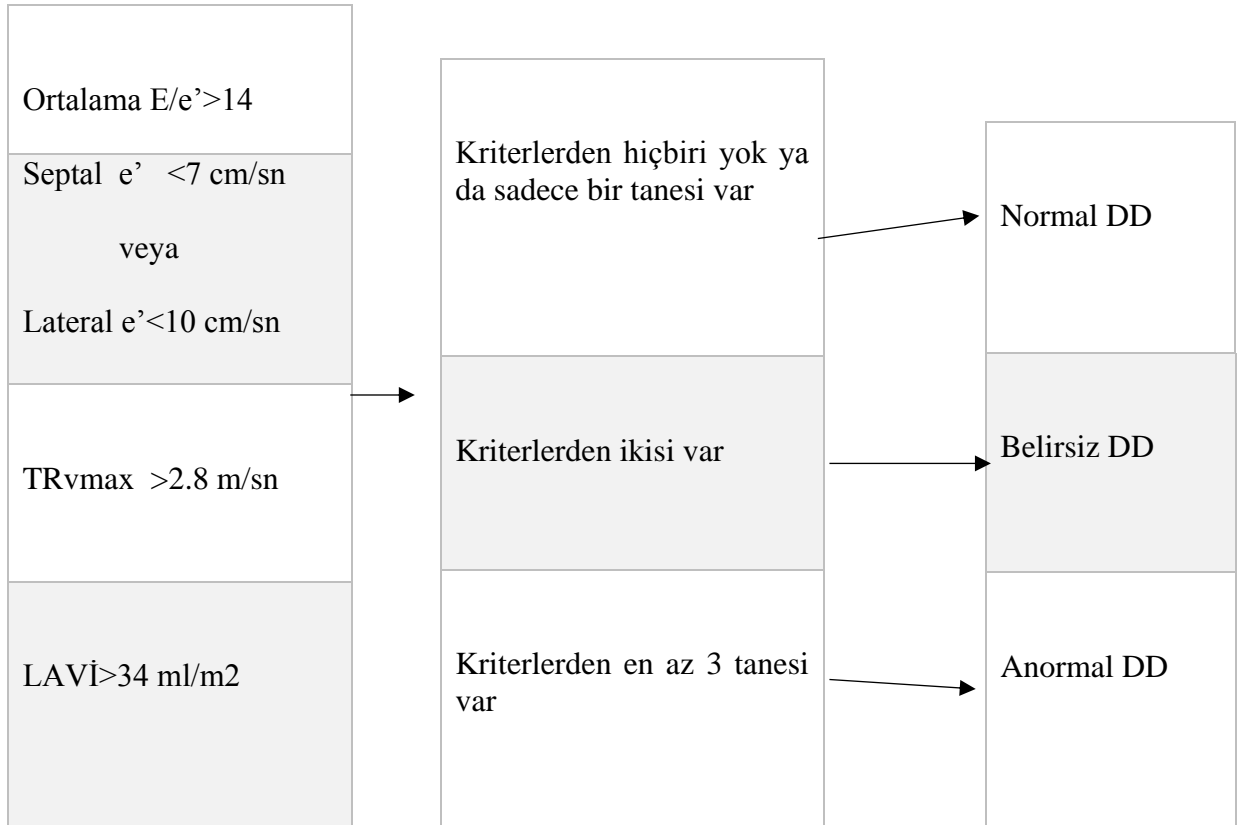
Triküspit regürjitasyon pik velositesi (TRvmax), devamlı dalga ekokardiyografi ile değerlendirilen artan sol atriyal basıncın başka bir göstergesidir. 2.8 m/sn den yüksek TRvmax hızı DD belirteçidir [162-164].

LA (sol atriyum) boyutu ve meydana gelen yapısal değişiklikler LA basıncının kronik dönemde direkt göstergesidir. LA boyutu iki boyutlu ekokardiyografi ya da M-mod ekokardiyografi ile en sık sol atriyum volüm indeksi'nin(LAVİ) ölçümü ile değerlendirilir. LAVİ; maksimum LA volümünün vücut yüzey alanına oranlanması ile hesaplanır. 35 ml/m<sup>2</sup> ve daha yüksek LAVİ; artmış LA hacminin ve DD'nin göstergesidir [163, 165]. LAVİ dışında iki boyutlu ekokardiyografi ile LA fonksiyonunun değerlendirildiği bir başka parametre LA-EF'dir. (LA emptying fraction) LA-EF LA'nın; rezervuar, iletici ve kontraksiyon fazları için ayrı ayrı hesaplanabilir. Total(reservuar) LA-EF: (LAVmax-LAVmin)/LAVmax formülü ile hesaplanır. Burada LA-Vmax; mitral kapak açılmadan önceki en yüksek LA volümünü, LA-Vmin; mitral kapak kapanmadan önceki en düşük LA volümünü; iletici ve kontraksiyon fazlarındaki LA-EF'yi hesaplamak için kullanılan LA-VpreA ise EKG'deki P dalgasının

başındaki LA volümünü temsil eder. LA-Vmin esas olarak atriyal elastansa, LA-Vmax ise atriyal basınca ve hacme bağlıdır. LA-EF % ile ifade edilir ve koroner arter hastalığına sahip hastalarda yüksek LV dolum basıncının bağımsız belirleyicisidir.  $\leq 52.5$  % LA-EF DD göstergesidir ve azaldıkça DD derinleşir. AMI sonrası daha düşük LA-EF; mortalite, reinfarkt riski, inme, KY nedenli hastane yatışı için prediktif değere sahiptir[166].

Pulmoner arter kama basıncı(PCWP); LA basıncı ve SoVEDB'nin bir yansımasıdır. Normal aralığı 4-12 mmhg'dir. Sol kalp fonksiyonlarının pulmoner dolaşım üzerine etkisinin göstergesi olan PCWP; hem prekapiller PHT ve postkapiller PHT ayırımını yapmada, kardiyojenik olan ve olmayan pulmoner ödemi ayırt etmede, mitral kapak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır ve sağ kalp kateterizasyonu ile en doğru şekilde değerlendirilir. Sağ kalp kateterizasyonunun invaziv olması ve devamlı tekrar edilebilir olmaması nedeni ile ekokardiyografik belirteçler ile PCWP'nin tahmin edilebilmesi için farklı formüller kullanılmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanlardan biri doku doppler ultrasonografi verileri ile hesaplanan nagueh formülüdür ( $ePCWP = 1.24 \times E/e'(\text{ortalama}) + 1.9$ ) [167]. İnvaziv PCWP ölçümü ile nagueh formülü ile hesaplanan ePCWP'nin kıyaslandığı çalışmalarda, nagueh formülünün PCWP'yi tahmin etmede başarılı olduğu görülmüştür [168].

**Tablo 4.1.** Diyastolik disfonksiyonun birinci basamak evrelemesi[151]



## 4.2.2. Diyastolik Fonksiyonların İki Boyutlu Benek Takip Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi ve Strain Kavramı

### 4.2.2.1. Benek Takip Ekokardiyografi ve Strain

Benek takip ekokardiyografi(BTE); son yıllarda gittikçe daha çok kullanılmaya başlanan non-invaziv açı bağımsız ve standart doppler sinyallerinin kullanılmadığı bir ekokardiyografi çeşididir. BTE’de iki boyutlu ekokardiyografi görüntüleri üzerinde miyokard beneklerle işaretlenir ve bir kardiyak siklus boyunca bu beneklerin hareketi longitudinal, radyal ve sirküferansiyel ekseninde değerlendirilerek miyokardın deformasyonu(strain) ,sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında değerli bilgiler edinilebilir. Uygun BTE incelemesi için en az 3 ardışık kalp siklusunun görüntüsü alınması gerektiğinden sinüs ritminde olmayan hastalarda BTE kullanımı kısıtlıdır, aynı zamanda benek işaretlemesi yaparken endokardiyal sınırların optimal belirlenebilmesi için iki boyutlu görüntü kalitesi önemlidir [169].

Strain(gerinim); stresin maddede oluşturduğu biçimsel değişikliğin derecesidir; başlangıçtaki ölçüme göre bu değişim yüzde ile ifade edilir. Ekokardiyografik terim olarak strain bir kardiyak siklus boyunca miyokarttaki uzama, kısalma ve kalınlaşmayı ifade eder [170]. BTE ve doku doppler ekokardiyografi ile ölçülebilir fakat doku doppler ekokardiyografinin açı bağımlı olması gibi sınırlamaları olması nedeni ile bu amaçla BTE daha sık kullanılmaktadır [171].Pozitif strain segmental miyokardiyal liflerdeki uzamanın, negatif strain ise kısalmanın belirteçidir [172]. Strain oranı belirli bir birim zamandaki strain miktarıdır,  $s^{-1}$  ile ifade edilir; segmental miyokardiyal deformasyon hızının ölçüsüdür [173]. Bir çalışmada strain oranının AMI sonrası SoV-EF’den bağımsız olarak tüm nedenli mortalite için prediktif olduğu gösterilmiştir [174].

BTE ve strain analizleri ile ilgili artan sayıda çalışmaya rağmen strain analizlerinin iki boyutlu görüntü kayıtları alındıktan sonra çevrimdışı farklı ticari cihazlar ve yazılımlar aracılığı ile yapılması strain analizlerinin ortak bir standardizasyon temelinde değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle normal referans değerler çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir [172].

#### 4.2.2.2. Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain ve Diyastolik Fonksiyonlar

SoV-GLS hem sistolik hem de diyastolik subklinik miyokardiyal disfonksiyonun bir belirtecidir [5, 172]. SoV miyokardının diyastol sonu ve sistol sonunda longitudinal eksendeki uzunluğunun ne kadar değiştiğini gösterir [5]. Güncel literatürde ortak paydada uzlaşmış normal bir referans aralığı olmamakla birlikte; en çok kabul gören referans aralığına göre -18% ve daha negatif değerler normal, -16% ve -18% aralığındaki değerler sınır değer; -16% dan daha pozitif değerler anormal GLS olarak kabul edilmektedir [175]. Yapılan çalışmalarda hem miyokardiyal disfonksiyonu saptamada EF'ye göre daha sensitif ve spesifik olduğu hem de korunmuş EF'li KY olan hastalarda erken aşamalarda BNP ve E/e', LAVİ gibi DD belirteçleri normalken anormal SoV-GLS ve LASr(sol atriyal strain) değerlerinin asemptomatik DD belirteci olabileceği, aynı zamanda her 2 korunmuş EF'li KY hastasının birinde GLS'nin düşük olduğu vurgulanmıştır [5, 176-178]. Korunmuş EF'li KY hastalarının semptomatik KY nedeniyle hastane yatışından sonra 3 yıl boyunca takip edildiği bir kohortta bozulmuş GLS değerlerinin (<-15.8%) sağkalımla bağımsız ilişkili olduğu saptanmıştır [179]. Yine başka bir çalışmada EF'si normal HD hastalarında KV ve tüm sebepli mortalitenin belirlenmesinde GLS'nin güçlü prognostik olduğu gösterilmiştir [180, 181]. Aynı zamanda GLS; AD ve MY'li hastalarda mortaliteyi ve post operatif KVO öngörme, cerrahi kararı verilmesi, kardiyak amiloidozda mortalitenin belirlenmesi, HKMP'de fibrözisi, AKS sonrası mortaliteyi predikte etme gibi farklı klinik alanlarda kullanılmakta ve bu alanlarda EF'den daha üstün olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [172]. GLS'de SoV-EF gibi özellikle afterload olmak üzere yüke bağımlıdır, bu nedenle HD hastalarında BTE'nin ne zaman yapılacağı belirsizliğini korumaktadır [180, 182].

#### 4.2.2.3. Sol Atriyal Global Longitudinal Strain ve Diyastolik Fonksiyonlar

Kalp siklusu boyunca sol atriyum deformasyonu temel olarak 3 aşamada gerçekleşir. İlk faz olan rezervuar fazında, sol atriyuma pulmoner venöz dolaşımdan gelen kan dolar ve sol atriyum duvarında gerilme ortaya çıkar. Bu gerilime bağlı olarak atriyal duvarda longitudinal ekseninde uzama gerçekleşir ve LASr artar ve bu artış sol atriyal dolumunun sonunda pik yapar. Bu faz SoV sistolüne denk gelmektedir; ayrıca SoV sistolü sırasında SoV kontraksiyonu nedeni ile mitral anülüsün apexe doğru yer değiştirdiğinden, sol atriyum rezervuar fazı sadece sol atriyum kompliyansı değil; aynı zamanda SoV longitudinal kontraksiyonu ile de yakından ilişkilidir. İkinci faz olan iletim fazında, erken diyastolde ventrikülün pasif doluşu gerçekleşir ve LAS-cd azalır. İletim (conduit) fazı temel olarak yaşa ve SoV diyastolik fonksiyonuna

bağlıdır. Üçüncü faz ise atriyal kontraksiyon fazıdır, geç diyastolde ventrikülün dolum gerçekleşir; LA duvar longitudinal ekseninde kısalır, LAS-ct daha da düşer [183, 184].

EACVI ve ASE rehberleri LA strainin tüm fazlar için longitudinal ekseninde değerlendirilmesini önermektedir; sirkümfrensial ve radyal strainin belirlenmesi atriyal duvarın inceliği nedeni ile önerilmemektedir. Rezervuar fazda, LASr atriyal duvarda uzama olduğundan pozitif; iletim ve kontraksiyon fazlarında, atriyal duvarda kısalma olduğundan LAS-cd ve LAS-ct negatiftir. LAS-cd ve LAS-ct'nin mutlak değerlerinin toplamı LASr'dir. Bu nedenle LASr hem SoV diyastolik fonksiyonunu hem de LA kontraktıl fonksiyonunu daha iyi yansıtır. Güncel çalışmalar bu sebeple daha çok LASr'yi kapsamakta; LAS-cd ve LAS-ct ile ilgili çalışma sayısı daha kısıtlıdır [183, 184].

Sol atriyum deformasyon parametreleri, hem düşük hem de korunmuş EF'li KY hastalarında mortaliteyi, advers KVO ve egzersiz kapasitesini predikte etmede oldukça değerlidir [185]. MI öyküsü olan hastalarda yapılan bir çalışmada LASr ve LAS-cd'nin miyokardiyal oksijen tüketimi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir[186].

Azalmış LASr ve LAS-ct hem efor sırasında hem de istirahatte artan SoVEDB ve PCWP göstergesidir[187]. Korunmuş EF'li KY hastalarında yapılan bir çalışmada egzersiz sırasında LASr ve LASct'nin PCWP ile güçlü korele olduğu gösterilmiştir[188]. Artan LAVİ; SoV-DD göstergesi olmasına rağmen erken dönem DD'ye sahip hastalarda LAVİ normal olabilir. Subklinik DD'yi öngörmede LASr, LAVİ'ye göre daha yüksek doğruluğa sahiptir. Yapılan çalışmalarda LASr'nin SoV-DD şiddetlendikçe azaldığı gösterilmiştir. LASr'nin SoV-DD'de evrelemede ve prognozun belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği ve SoV-DD tanı kriterlerine LASr'nin eklenebileceği ile ilgili yorumlar mevcut olsa da LASr henüz DD evreleme ve tanı kriterlerine dahil edilmemiştir. Büyük çalışmalar LA strain ilişkili parametrelerin klasik DD belirteçleri ile birlikte kullanımını önermekte; tek başına kullanımını önermemektedir [7, 175, 189-191].

Bir çalışmada anormal LASr (<%23)'ye sahip hastaların korunmuş EF'ye sahip normal LA çapına sahip olsalar bile ileri NYHA sınıfı ve daha sık KY nedenli hastane yatışı riski taşıdığı, diğer bir çalışmada da normal sol atriyum çapına sahip ve AF öyküsü olmayan korunmuş EF'li KY hastalarda LASr'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir[175, 176].

AF ve LASr arasında karşılıklı bir ilişki mevcuttur. Azalan LASr AF sıklığında artış, AF'li hastalarda artan trombotik olay, başarısız elektriksel kardiyoversiyon ile ilişkilidir ve AF

ve mitral kapak patolojilerine sahip hastalarda sol atriyum remodelinginin ve fibrözisinin göstergesidir [185].

**Tablo 4.2.** Sol atriyum deformasyonunun fazları ve bağlı oldukları temel faktörler

1-Rezervuar fazı	SoV sistolik fonksiyonu, SoA çapı, SoA kompliyansı ve relaksasyonu
2-İletim fazı	Atriyal kompliyans, SoV kompliyansı ve relaksasyonu
3-Kontraksiyon fazı	SoA sistolik fonksiyonu, SoV sistolik fonksiyonu, SoVEDB, Atriyal preload

#### **4.3. Son Dönem Böbrek Hastalarında Klasik Ekokardiyografik Diyastolik Disfonksiyon Belirteçleri ve Strain**

KBH'li bireylerde lipit profili, kan basıncı gibi geleneksel risk faktörleri ile KVO arasındaki doğrusal olmayan ilişki bu hasta grubunda risk tahminini zorlaştırmış; yeni bir KV risk belirteci arayışına sebep olmuştur. Son yıllarda; E/e' ve GLS'nin bu amaçla kullanımı çalışmalarda özellikle öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda HD hastalarında yüksek E/e' KVO ve mortalite ile ilişkilendirilmiş; aynı zamanda daha düşük GLS değerlerinin bu hasta grubunda EF normal dahi olsa hem KY nedenli hastane yatışını hem de mortaliteyi predikte ettiği gösterilmiştir[192]. Hemodiyaliz hastalarında SoV diyastolik disfonksiyonu oldukça sık görülmektedir ve en az SoV sistolik disfonksiyonu kadar kötü KV sonlanım ve mortalite için risk faktörüdür. Bu hastalarda DD genellikle sistolik disfonksiyondan önce de vardır ve normal EF'li hastalarda bile ılıman UF volümlerinde hemodinamik instabilite ve hipotansiyona yatkınlık nedenidir [193].

Çalışmalarda HD hastalarında normal popülasyona göre LAVİ'nin daha yüksek olduğu; artan LAVİ'nin hem SoV-DD için önemli bir belirteç hem de kötü KV sonlanım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[194]. Barberato ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HD hastalarında artan LAVİ'nin intradiyalitik hipotansiyonun bağımsız göstergesi olduğu belirlenmiştir[195]. HD hastaları gibi çok değişken volüm durumu olan bir popülasyonda, volüm bağımlı bir parametre olan LAVİ'nin değerlendirilme zamanı ölçümleri etkiler.

194 sistolik disfonksiyonu olmayan HD ve periton diyalizi(PD) hastasında KVO tahmininde DD'yi değerlendiren bir çalışmada; ortalama 27 aylık izlemde KVO izlenen hastalarda olmayanlara göre E, E/e', LAVİ, DT, SoVKİ anlamlı olarak yüksek, SoV-EF ve e' anlamlı olarak düşük sonuçlanmış; çok değişkenli analizde ise artan E/e' ve LAVİ, KVO için anlamlı risk faktörü olarak öne çıkmıştır [196].

41 HD hastasının HD öncesi ve sonrası ekokardiyografi ile kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının volüm ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; HD sonrası LAVİ, SoVEDVİ, SoVKİ anlamlı olarak azalmış; HD sonrası SoV-EF'de anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Aynı çalışmada HD sonrası E ve E/A oranının anlamlı olarak düşmüş ve bu düşüş intradiyalitik kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir [193].

HD öncesi ve sonrası ekokardiyografi ile hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise HD sonrası LAVİ, E, E/e', e' ve E/A'da anlamlı azalma görülmüştür[197]. Tüm bunlar bu parametrelerin volüm bağımlı olduğunun göstergesidir. HD'nin kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini ekokardiyografi ile değerlendiren çalışmalardan elde edilen veriler genellikle birbiri ile tutarsızdır.

SDBH ve HD hastalarında LA deformasyon parametreleri ile ilgili yapılan çalışma sayısı kısıtlı olsa da, mevcut çalışmalarda HD hastalarında KVH varlığından bağımsız LASr'nin hem DD öngörmede hem de mortalite ve prognoz belirlenmesinde önemli bir araç olarak kullanılabileceği ile ilgili elde edilen veriler gün geçtikçe artmaktadır.

LA deformasyon parametrelerinde bozulma; LA çap artışından önce ortaya çıkar bu nedenle klasik ekokardiyografik değerlendirmeden önce yapılan deformasyon analizleri hem prognoz hem de tedavi planlaması açısından faydalı olabilir. Yapılan çalışmalarda HD hastalarında LASr'nin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir[194].

Cameli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HD hastalarında BNP ve LASr arasında negatif ilişki bulunmuştur[198].

197 HD hastasının 2.5 yıl süre ile E/LASr oranının total ve KV mortalite ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacı ile izlendiği bir çalışmada, artan E/LASr'nin anlamlı olarak mortalite artışı ile ilişkili olduğu aynı zamanda LASr ile hem E/e' hem de e' arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır [194].

Ayer ve arkadaşları tarafından HD ve PD hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise düşük LASr ve LAS-cd'nin KV mortalite ve morbidite riskini E/e' , LAVİ, SoV-GLS gibi belirteçlerden bağımsız olarak arttırdığı saptanmıştır [192]. HD hastalarında düşük LASr'nin paroksizmal AF'yi predikte ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur[199]. 100 HD hastasında yapılan başka bir çalışmada sol atriyum çapı ile SoVKİ, E/e' , PAB arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada LASr azalmasına sol atriyum sertliğinde artışın eşlik ettiği ve bununla birlikte LASr ve LAS-cd'deki azalmaya kompensatuvar LAS-ct artışının eşlik ettiği saptanmıştır [200].



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 2017 ile Mart 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde hemodiyalize giren ve ekokardiyografik görüntüleri daha önce kaydedilmiş çalışma için uygun olan 39 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar; 18 yaşını doldurmuş, kardiyak ritmi sinüs ritminde olan, sol ventrikül fonksiyonları normal olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalardı. Yaşı 18'den küçük, son 6 ayda AKS ya da stabil anjina öyküsü olan, NYHA sınıflamasına göre evre 3-4 efor kapasitesine sahip, son 6 ay içinde KY nedenli hastane yatışı olan, kardiyak infiltratif patolojilere sahip (amiloidozis, fabry), ekokardiyografik görüntüleri yetersiz olan ve bilinen aktif malignitesi olan hastalar dışlandı.

Çalışmadaki hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri; volüm ilişkili değişikliklerin en fazla olduğu, haftanın ilk HD seansından 1 saat önce ve 1 saat sonra yapılmış kayıtlı ekokardiyografi görüntüleri üzerinden offline çalışma istasyonunda yapıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, KBH etiyolojileri, HD süresi(ay), HD erişim yolu, hastaların haftada kaç gün hemodiyalize girdikleri, daha önce aldıkları RRT çeşitleri, ek hastalıkları, sigara öyküleri, kullandıkları ilaçlar, HD giriş ve çıkış kuru ağırlıkları, UF miktarı, UF yüzdesi, HD giriş-çıkış kan basınçları, HD sırasında 1. 2. ve 3. saat kan basınçları, Kt/V(haftalık/seans) değerleri ve ekokardiyografinin yapıldığı zamandaki son kan tetkikleri hasta takip dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden edinildi. Hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri deneyimli bir kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Ekokardiyografi cihazı olarak GE Electronics vivid E95 ve 4.5 mHz transducer kullanıldı. Hastalarda *pulsed wave doppler ekokardiyografi* ile diyastolik mitral akım örneklemeleri yapıldı. Erken transmitral pik velositesi (E) ve geç transmitral pik velositesi (A) ve deselerasyon zamanı değerlendirildi. Erken transmitral pik velositesi (E) ve geç transmitral pik velositesi (A) birbirine oranlanarak E/A hesaplandı. Doku *doppler ekokardiyografi* ile mitral medial ve lateral annülsten e'(erken anüler doku doppler velositesi), a'(geç anüler doku doppler velositesi) ve s'(sistolik anüler velosite) hesaplandı. E/e' hesaplanırken erken transmitral pik velositesi (E) ile septal ve lateral e' değerlerinin ortalaması alınarak oranlama yapıldı. ePCWP tahmininde "nagueh formülü  $1.24 \times E/e'(ortalama) + 1.9$ " kullanıldı. İki boyutlu benek takibi ekokardiyografi değerlendirmesi *EchoPac Pc* yazılımı ile yapıldı. İki boyutlu benek takibi ekokardiyografi ile sol atriyal strain ve GLS analizleri *Automated Function Imaging* (AFI) yazılımı ile yapıldı. Sol atriyum strain analizlerinde R dalgası referans olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 22 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve uç değerler kullanıldı. Bağımlı gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Paired-Samples T Test kullanıldı. Pearson testi kullanılarak ekokardiyografik parametreler ve laboratuvar değişkenleri arasında korelasyon analizi yapıldı.  $P < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 6. BULGULAR

Çalışmamız dahil edilme kriterlerini karşılayan 39 hasta ile tamamlandı. Hastaların ortalama yaşı  $53.9 \pm 13.9$  yıl; 20'si (%51.3) kadın, 19'u (%48.7) erkekti. Hastaların tamamı AVF ile HD'e girmektedir. Hastaların ortalama HD süresi 65.3 (4-300) aydır. Hastalardan 4'ü (%10.3) haftada 2 gün, 35'i (%89.7) haftanın 3 günü HD'e girmektedir. Hastaların ekokardiyografinin yapıldığı HD seansında ortalama UF miktarı  $2.7 \pm 0.8$  litre, UF yüzdesi ortalama  $3.9 \pm 1.3$  olarak görüldü. Hastalardan 27'si (%69.2) daha önce hiç RRT almamış, 6'sı (%15.4) HD öncesi SAPD, geriye kalan 6'sı (%15.4) ise HD öncesi renal nakil olmuştur. Hastaların 37'sinde (%94.9) hipertansiyon mevcuttur. Hipertansiyon dışında baskın geleneksel risk faktörü yoktur. Hastaların 16'sı (%41) herhangi bir antihipertansif tedavi almamaktadır. Hastalar arasında baskın antihipertansif tedavi beta blokör ve KKB'lerdeydi. Hastaların büyük çoğunluğu ACE inhibitörü veya ARB kullanmamaktadır. Hastaların ekokardiyografinin yapıldığı sırada kullandıkları antidiyabetiklere dosya taraması sırasında ulaşamadı. Aldosteron reseptör blokörü kullanan hasta yoktur. Hastaların ortalama Hb değeri  $11.3 \pm 1.5$  mg/dl ve hastaların 18'i (%46.2) ESA analogu kullanmaktaydı. Kullanılan ESA analogları içinde darbopoetin kullanımı çoğunlukta idi. Hiperfosfatemi tedavisi için lantanyum kullanan hastamız yoktur. Hiperparatiroidi için ilaç tedavisi alan 18 (%46.2) hasta içerisinde 1 hasta (%2.6) sinakalset, 17 hasta da (%43.6) aktif vitamin D tedavisi almaktaydı. Hastaların SDBH etyolojileri arasında %33.3 oran ile glomerülonefritler baskındı. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 6.1.'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 6.1.** Hastaların tanımlayıcı özellikleri

	N:39
Cinsiyet*	
Kadın	20 (51,3)
Erkek	19 (48,7)
Yaş(yıl)	53,95±13,9
Boy(cm)	164,9±9,17
Etyoloji*	
Hipertansiyon	7 (17,9)
Diabetes Mellitus	4 (10,3)
Glomerülonefrit	13 (33,3)
Kronik Tübulointerstisyel Hastalık	4 (10,3)
Polikistik böbrek hastalığı	2 (5,1)
Amiloidozis	3 (7,7)
Diğer	1 (2,6)
Bilinmiyor	5 (12,8)
HD süre, ay	65,3±62,8
HD seans*	
2	4 (10,3)
3	35 (89,7)
Sigara kullanımı*	17 (43,6)
Sigara paket/yıl <sup>+</sup>	12,7±21,1
Hipertansiyon*	37 (94,9)
Diabetes Mellitus*	7 (17,9)
Hiperlipidemi*	16 (41)
ASKH*	8 (20,5)
Koroner girişim*	2 (5,1)
Daha önce RRT*	
Yok	27 (69,2)
SAPD	6 (15,4)
Tx	6 (15,4)
Antihipertansif sayısı*	
0	16 (41)
1	10 (25,6)
2	7 (17,9)
3	5 (12,8)
4	1 (2,6)
ACEi*	2 (5,1)
ARB*	1 (2,6)
Beta bloker*	17 (43,6)
KKB*	17 (43,6)
Alfa bloker*	4 (10,3)
Diüretik*	8 (20,5)
ASA*	15 (38,5)
Statin*	4 (10,3)
ESA*	18 (46,2)
ESA tip*	

**Tablo 6.2.** Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Yok	21 (53,8)
Eritropoetin	3 (7,7)
Darbopoetin	15 (38,5)
Hiperfosfatemi ilaç* n=37^	
Yok	5 (12,8)
Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı	13 (33,3)
Sevalemer	19 (48,7)
Hiperparatiroidi ilaç*	18 (46,2)
Antiagregan*	15 (38,5)
Antikoagulan*	1 (2,6)
kg HD giriş <sup>+</sup>	71,69±13,24
kg HD çıkış <sup>+</sup>	68,9±13,15
Uf litre <sup>+</sup>	2,72±0,89
Uf yüzde <sup>+</sup>	3,9±1,36
SKBHD giriş <sup>+</sup> (mmHg) n=38^	137,89±18,1
DKBHD giriş <sup>+</sup> (mmHg)	81,5±12,25
SKB 1.saat <sup>+</sup> (mmHg) n=36^	128,6±18,38
DKB 1.saat <sup>+</sup> (mmHg) n=36^	76,9±12,8
SKB 2.saat <sup>+</sup> (mmHg)	127,4±18,16
DKB 2.saat <sup>+</sup> (mmHg)	76,15±11,14
SKB 3.saat <sup>+</sup> (mmHg) n=36^	123,89±20,46
DKB 3.saat <sup>+</sup> (mmHg) n=36^	76,1±12,9
SKB çıkış <sup>+</sup> (mmHg)	124,87±22,9
DKB çıkış <sup>+</sup> (mmHg)	76,4±14,4
HD hipertansiyon*	5 (12,8)
KtV üre <sup>+</sup> n=38^	1,65±0,3
KtV üre Hafta <sup>+</sup> n=38^	4,84±1,06
Hb <sup>+</sup> (g/dl)	11,3±1,5
BK <sup>+</sup>	6353±1900
Lenfosit <sup>+</sup>	1503±433
Albumin <sup>+</sup> (g/dl)	38,9±4,2
Kalsiyum <sup>+</sup> (mg/dl)	8,9±0,65
Fosfor <sup>+</sup> (mg/dl) n=38^	4,95±1
PTH <sup>+</sup>	519,6±385,6
LDL <sup>+</sup>	102,3±37,5
HDL <sup>+</sup>	40,4±13,9
CRP <sup>+</sup> (mg/L)	14,8±34,8

\*(%)

+ortalama±SS

Kısaltmalar: ASKH: aterosklerotik kardiyovasküler hastalık RRT: renal replasman tedavisi SAPD: sürekli ayaktan periton diyalizi Tx: transplantasyon ACEi: ACE inhibitörü ARB: anjiyotensinojen reseptör blokörü KKB: kalsiyum kanal blokörü ASA: asetil salisilik asit ESA: eritropoetin stümlen ajan UF: ultrafiltrasyon SKB: sistolik kan basıncı DKB: diyastolik kan basıncı HB: hemoglobin BK: beyaz küre PTH: parathormon LDL: düşük dansiteli lipoprotein HDL: yüksek dansiteli lipoprotein CRP: C reaktif protein

^Ulaşılamayan veri nedeni ile 39 hasta üzerinden değerlendirilemeyen veriler için değerlendirilen hasta sayısı ayrıca belirtilmiştir.

Hastaların HD öncesi ortalama sistolik kan basınçları değeri  $137.8 \pm 18.1$  mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı değeri  $81.5 \pm 12.2$  mmHg; HD sonrası ortalama sistolik kan basınçları değeri  $125.7 \pm 22.4$  mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı değeri  $76.4 \pm 14.4$  mmHg olarak sonuçlandı. Hastaların HD öncesi ve sonrası SKB ve DKB değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p < 0.001$  ve  $p: 0.01$ ) Hastaların HD öncesi ortalama kilosu  $71.6 \pm 13.2$  kg, HD sonrası ortalama kilosu  $68.9 \pm 13.1$  kg olarak görüldü. Hastalar HD seansında ortalama  $2.72 \pm 0.8$  kg kilo kaybetti ve bu düşüş anlamlı olarak görüldü. ( $p < 0.001$ )

**Tablo 6.3.** Hastalarda diyaliz ile ilgili kan basıncı ve ağırlık değişiklikleri

	<b>HD Öncesi</b>	<b>HD Sonrası</b>	<b>p değeri<sup>a</sup></b>
kg	71,69±13,24	68,9±13,15	<b>&lt;0,001</b>
SKBHD(mmHg)	137,89±18,1	125,7±22,4	<b>&lt;0,001</b>
DKBHD(mmHg)	81,5±12,25	76,4±14,4	<b>0,010</b>

<sup>a</sup>Paired-Samples T Test

Hastaların geleneksel iki boyutlu ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi ile HD öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmelerinde; mitral E, mitral A, mitral lateral s', mitral lateral e' ve ePCWP değerlerinde anlamlı olarak azalma görüldü. (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p: 0.011$ ,  $p: 0.029$ ,  $p: 0.023$  ve  $p: 0.005$ ) Hastaların HD sonrası mitral E/A ve mitral E/e' değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 6.4.** Ekokardiyografik değişimlerin HD öncesi ve sonrası değişimleri

	<b>HD Öncesi</b>	<b>HD Sonrası</b>	<b>p değeri<sup>a</sup></b>
mitral E(m/s)	0,85±0,25	0,61±2,22	<b>&lt;0,001</b>
mitral A(m/s)	0,84±0,23	0,71±0,23	<b>0,011</b>
mitral des.zamanı(ms)	225.9±55,29	219,5±54,1	0,55
mitral medial s'(cm/s)	7,2±1,71	7,48±2,29	0,46
mitral medial e'(cm/s)	7,89±2,35	7,19±2,02	0,13
mitral medial a'(cm/s)	9,3±3,35	9,89±2,9	0,30
mitral lateral s'(cm/s)	7,5±2,29	7,4±2,9	<b>0,029</b>
mitral lateral e'(cm/s)	9,9±2,48	8,89±2,7	<b>0,023</b>
mitral lateral a'(cm/s)	10,4±3,2	11±2,9	0,44
mitral E/A	1,06±0,45	1,05±0,69	0,96
mitral E/e'(ortalama)	10,18±3,85	10,08±14,4	0,91
ePCWP(mmHg)	14,54±4,76	11,58±3,13	<b>0,005</b>

<sup>a</sup>Paired-Samples T Test

Çalışmamıza dahil edilen 39 hastadan görüntü yetersizliği nedeni ile 38'i iki boyutlu BTE ile değerlendirildi. Hastaların HD sonrası LAV-max, LAV-min ve LAV-preA değerleri HD sonrası anlamlı olarak azaldı. (sırasıyla  $p: 0.001$ ,  $p: 0.014$ ,  $p: 0.033$ ) Hastaların HD sonrası GLS değeri anlamlı olarak bozuldu. (HD öncesi  $\% -16.7 \pm 3.11$ , HD sonrası  $\% -14.2 \pm 3.5$ ,  $p: 0.000$ ) Hastaların HD sonrası LASr, LAS-cd ve LAS-ct değerlerindeki azalma istatistiksel olarak

anlamli değildi.(HD öncesi; LASr: % 22.95 ± 9.42, LAS-cd: % -12.71 ± 6.84, LAS-ct: % -11.24 ± 7.57 HD sonrası; LASr: % 20.58 ± 8.77, LAS-cd: % -10.87 ± 6.68, LAS-ct: % -10.32 ± 5.36; sırasıyla p değerleri, p:0.11, p:0.14, p:0.5 ) Hastaların HD sonrası LAEF değerlerindeki azalma anlamli değildi. (HD öncesi LAEF: % 50.03±12.30 HD sonrası LAEF: %49.39±10.97 p:0.75)

**Tablo 6.5.** Strain ve LA hacimlerinin HD öncesi sonrası değişimleri

	<b>HD Öncesi</b>	<b>HD Sonrası</b>	<b>p değeri<sup>a</sup></b>
gls(%)	-16,7±3,1	-14,2±3,5	<b>&lt;0,001</b>
lasr(%)	22.95±9,4	20,58±8,7	0,11
lasr CD(%)	-12,7±6,8	-10,87±6,68	0,14
lasr CT(%)	-11,2±7,5	-10,3±5,36	0,50
lav max(ml)	63,1±19,4	53,18±16,26	<b>0,001</b>
lav min(ml)	32,37±14,36	27,58±11,89	<b>0,014</b>
lav pre A(ml)	46,5±20,9	39,6±15,3	<b>0,033</b>
LAEF(%)	50±12,3	49,39±10.9	0,75

<sup>a</sup>Paired-Samples T Test

Kısaltmalar: GLS: Global longitudinal strain, LASr: sol atriyal strain(rezervuar faz), LAScd: Sol atriyal strain(conduit faz), LASct: Sol atriyal strain(kontraksiyon faz), LAV-max: Sol atriyum maksimum hacim LAV-min: Sol atriyum minimum hacim LAV-preA: Atriyal kontraksiyonun hemen öncesindeki sol atriyum hacmi, LAEF: Sol atriyum boşalma(emptying)fraksiyonu

Hastaların HD sonrası GLS ve LA strain analizlerindeki değişimlerin birbiri ile korelasyonu değerlendirildi ve anlamli korelasyon saptanmadı. Detaylı veriler Tablo 6.6.'da verilmiştir.

**Tablo 6.6.** Hemodiyaliz sonrası GLS ve sol atriyal strain analizlerindeki değişimlerin korelasyonu

	<b>GLS Δ</b>	
	<b>r</b>	<b>p değeri</b>
lasr Δ	-0,209	0,21
lasr CD Δ	0,137	0,42
lasr CT Δ	0,150	0,38
LAEF Δ	-0,233	0,17

\*Pearson

Hastaların HD sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile kan basıncı, UF yüzdesi arasındaki korelasyonlar Tablo 6.7.'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.7.** Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile kan basıncı, UF yüzdesi arasındaki korelasyonlar

	SKB $\Delta$		DKB $\Delta$		UF litre		UF yüzde	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
kg $\Delta$	0,300	0,067	0,133	0,42	1,000	<0,001	0,829	<0,001
mitral E $\Delta$	0,329	0,053	0,226	0,20	0,305	0,075	0,340	<b>0,049</b>
mitral A $\Delta$	0,008	0,96	-0,05	0,78	0,149	0,39	0,034	0,849
mitral des $\Delta$	0,078	0,66	-0,049	0,78	0,142	0,42	-0,095	0,60
mitral medial s' $\Delta$	0,023	0,89	0,125	0,46	0,072	0,67	0,082	0,63
mitral medial e' $\Delta$	0,518	<b>0,001</b>	0,366	<b>0,03</b>	0,051	0,76	0,191	0,271
mitral medial a' $\Delta$	0,092	0,59	0,279	0,1	-0,202	0,23	-0,124	0,47
mitral lateral s' $\Delta$	-0,092	0,59	-0,07	0,68	-0,077	0,65	-0,035	0,83
mitral lateral e' $\Delta$	0,161	0,35	0,190	0,267	0,008	0,96	0,085	0,62
mitral lateral a' $\Delta$	0,366	<b>0,028</b>	0,470	<b>0,006</b>	0,146	0,39	0,232	0,174
mitral E/A $\Delta$	0,420	<b>0,013</b>	0,285	0,108	0,194	0,27	0,277	0,118
mitral E/e' $\Delta$	0,077	0,666	0,135	0,453	0,131	0,46	0,180	0,316
ePCWP $\Delta$	0,114	0,52	0,101	0,524	0,247	0,158	0,195	0,276
gls $\Delta$	-0,186	0,269	-0,285	0,87	-0,231	0,16	-0,311	0,061
lasr $\Delta$	0,142	0,40	0,073	0,66	0,153	0,358	0,004	0,98
lasr CD $\Delta$	-0,152	0,368	-0,075	0,65	-0,019	0,91	0,115	0,49
lasr CT $\Delta$	-0,234	0,16	-0,343	<b>0,035</b>	-0,155	0,35	-0,210	0,205
lav max $\Delta$	0,156	0,36	0,105	0,53	0,024	0,89	-0,130	0,44
lav min $\Delta$	0,221	0,19	0,156	0,35	-0,092	0,58	-0,242	0,14
lav pre A $\Delta$	0,207	0,22	0,243	0,14	0,130	0,44	0,049	0,77
LAEF $\Delta$	0,007	0,96	0,074	0,657	0,341	<b>0,036</b>	0,401	<b>0,013</b>

\*Pearson

Hastaların HD sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile hemodiyaliz takip parametreleri ile ilişkisi sırasıyla Tablo 6.8., Tablo 6.9., Tablo 6.10., Tablo 6.11.'de verilmiştir.

**Tablo 6.8.** Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile hemodiyaliz takip parametreleri ile ilişkisi

	Yaş		Boy		HD Süresi		HD Seans Sayısı	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
kg $\Delta$	-0,003	0,98	0,085	0,61	0,064	0,70	0,306	0,058
SKBHD $\Delta$	-0,019	0,91	-0,312	0,057	0,031	0,86	-0,008	0,96
DKBHD $\Delta$	-0,125	0,45	-0,377	<b>0,018</b>	0,010	0,95	0,076	0,65
mitral E $\Delta$	-0,136	0,44	-0,401	<b>0,017</b>	0,146	0,40	0,125	0,47
mitral A $\Delta$	-0,045	0,80	0,130	0,46	0,195	0,27	0,117	0,51
mitral des $\Delta$	-0,077	0,67	0,238	0,18	-0,380	<b>0,027</b>	0,029	0,87
mitral medial s' $\Delta$	-0,084	0,62	-0,024	0,89	0,089	0,60	-0,204	0,23
mitral medial e' $\Delta$	-0,373	<b>0,025</b>	-0,429	<b>0,009</b>	0,104	0,54	0,028	0,87
mitral medial a' $\Delta$	-0,179	0,29	-0,111	0,51	-0,138	0,41	-0,217	0,20
mitral lateral s' $\Delta$	0,172	0,31	-0,138	0,42	0,212	0,21	0,072	0,67
mitral lateral e' $\Delta$	0,013	0,94	-0,147	0,39	0,053	0,76	0,065	0,70
mitral lateral a' $\Delta$	0,006	0,97	-0,256	0,13	0,197	0,24	0,053	0,75
mitral E/A $\Delta$	-0,059	0,74	-0,468	<b>0,005</b>	-0,061	0,73	0,036	0,84
mitral E/e' $\Delta$	-0,034	0,85	-0,251	0,15	0,164	0,35	0,576	<b>&lt;0,001</b>
ePCWP $\Delta$	0,021	0,91	-0,204	0,25	0,103	0,56	0,093	0,60
gls $\Delta$	0,070	0,68	0,204	0,22	-0,127	0,45	-0,097	0,56
lasr $\Delta$	-0,035	0,83	0,089	0,60	0,010	0,95	0,014	0,93
lasr CD $\Delta$	0,068	0,69	0,127	0,45	-0,047	0,78	-0,049	0,77
lasr CT $\Delta$	0,267	0,11	-0,115	0,49	0,095	0,57	-0,007	0,97
lav max $\Delta$	-0,110	0,51	0,214	0,20	-0,266	0,11	-0,080	0,63
lav min $\Delta$	0,026	0,88	-0,032	0,85	-0,182	0,27	-0,098	0,56
lav pre A $\Delta$	-0,182	0,27	0,214	0,20	-0,291	0,076	-0,089	0,59
LAEF $\Delta$	-0,083	0,62	0,247	0,14	0,104	0,54	0,032	0,85

\*Pearson

**Tablo 6.9.** Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile hemodiyaliz takip parametreleri ile ilişkisi

	KTV		KTV hafta		Hb		WBC	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
kg $\Delta$	-0,064	0,70	0,061	0,71	-0,028	0,86	0,044	0,79
SKBHD $\Delta$	0,219	0,19	0,180	0,29	0,172	0,30	-0,152	0,36
DKBHD $\Delta$	0,461	<b>0,004</b>	0,406	<b>0,011</b>	0,016	0,93	-0,229	0,16
mitral E $\Delta$	0,229	0,19	0,242	0,17	0,083	0,64	0,130	0,46
mitral A $\Delta$	-0,176	0,33	-0,145	0,42	-0,206	0,24	0,002	0,99
mitral des $\Delta$	-0,129	0,48	-0,128	0,48	-0,041	0,82	0,049	0,79
mitral medial s' $\Delta$	-0,059	0,73	-0,123	0,47	-0,071	0,68	0,286	0,086
mitral medial e' $\Delta$	0,268	0,12	0,224	0,20	0,019	0,91	-0,128	0,46
mitral medial a' $\Delta$	0,200	0,24	0,090	0,60	-0,218	0,20	0,391	<b>0,017</b>
mitral lateral s' $\Delta$	0,201	0,24	0,225	0,19	0,140	0,41	-0,016	0,92
mitral lateral e' $\Delta$	-0,091	0,60	-0,109	0,53	0,139	0,41	-0,156	0,36
mitral lateral a' $\Delta$	0,318	0,058	0,266	0,12	0,089	0,60	-0,026	0,88
mitral E/A $\Delta$	0,411	<b>0,017</b>	0,384	<b>0,027</b>	0,081	0,65	0,041	0,82
mitral E/e' $\Delta$	0,168	0,35	0,150	0,40	-0,055	0,76	-0,205	0,25
ePCWP $\Delta$	0,166	0,36	0,197	0,27	0,016	0,93	0,148	0,40
gls $\Delta$	-0,103	0,55	-0,070	0,68	-0,295	0,072	0,124	0,46
lasr $\Delta$	-0,174	0,30	-0,156	0,36	0,138	0,41	0,060	0,72
lasr CD $\Delta$	0,048	0,78	0,035	0,84	-0,027	0,87	0,050	0,76
lasr CT $\Delta$	-0,043	0,80	-0,030	0,86	-0,163	0,33	0,023	0,89
lav max $\Delta$	-0,148	0,38	-0,127	0,46	-0,501	<b>0,001</b>	-0,028	0,87
lav min $\Delta$	-0,025	0,89	-0,002	0,99	-0,335	<b>0,040</b>	0,044	0,79
lav pre A $\Delta$	-0,081	0,63	-0,055	0,75	-0,393	<b>0,015</b>	-0,069	0,68
LAEF $\Delta$	-0,005	0,98	-0,033	0,85	-0,016	0,92	-0,043	0,80

\*Pearson

**Tablo 6.10.** Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile hemodiyaliz takip parametreleri ile ilişkisi

	Lenfosit		Albumin		Kalsiyum		Fosfor	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
kg $\Delta$	-0,163	0,33	-0,072	0,66	-0,069	0,68	0,073	0,66
SKBHD $\Delta$	-0,055	0,74	0,224	0,18	0,076	0,65	0,207	0,21
DKBHD $\Delta$	-0,057	0,73	0,241	0,14	0,120	0,47	0,294	0,074
mitral E $\Delta$	0,200	0,25	-0,127	0,47	-0,239	0,17	0,178	0,31
mitral A $\Delta$	-0,088	0,62	-0,355	<b>0,039</b>	-0,083	0,64	0,212	0,23
mitral des $\Delta$	0,163	0,36	-0,084	0,64	0,068	0,70	0,011	0,95
mitral medial s' $\Delta$	0,065	0,71	-0,092	0,59	-0,136	0,42	0,272	0,11
mitral medial e' $\Delta$	0,102	0,56	0,026	0,88	0,034	0,84	0,125	0,47
mitral medial a' $\Delta$	0,455	<b>0,005</b>	-0,157	0,35	-0,120	0,48	0,221	0,19
mitral lateral s' $\Delta$	-0,154	0,37	0,123	0,47	0,045	0,79	0,151	0,38
mitral lateral e' $\Delta$	0,174	0,31	0,085	0,62	-0,066	0,70	0,115	0,50
mitral lateral a' $\Delta$	0,084	0,63	0,119	0,48	-0,270	0,11	0,334	<b>0,047</b>
mitral E/A $\Delta$	0,155	0,38	0,199	0,26	-0,095	0,59	0,035	0,84
mitral E/e' $\Delta$	0,001	>0,99	-0,104	0,56	-0,097	0,59	0,331	0,056
ePCWP $\Delta$	0,027	0,88	-0,190	0,28	-0,157	0,38	0,022	0,90
gls $\Delta$	-0,057	0,84	-0,174	0,30	0,248	0,13	-0,136	0,42
lasr $\Delta$	0,109	0,52	0,196	0,24	0,073	0,66	0,137	0,42
lasr CD $\Delta$	-0,068	0,69	-0,167	0,32	-0,044	0,79	-0,101	0,55
lasr CT $\Delta$	-0,087	0,61	-0,179	0,28	-0,168	0,31	-0,079	0,64
lav max $\Delta$	-0,120	0,48	-0,234	0,16	-0,008	0,96	-0,141	0,41
lav min $\Delta$	-0,120	0,48	-0,303	0,064	0,018	0,92	-0,183	0,28
lav pre A $\Delta$	-0,090	0,60	-0,188	0,26	0,051	0,76	-0,025	0,88
LAEF $\Delta$	-0,096	0,57	0,054	0,75	-0,065	0,70	0,044	0,80

\*Pearson

**Tablo 6.11.** Hemodiyaliz sırasındaki ekokardiyografik parametrelerdeki değişimler ile hemodiyaliz takip parametreleri ile ilişkisi

	Parathormon		LDL		HDL		CRP	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
kg $\Delta$	-0,086	0,60	-0,034	0,84	-0,238	0,14	0,114	0,49
SKBHD $\Delta$	-0,102	0,54	0,119	0,48	0,020	0,90	-0,024	0,89
DKBHD $\Delta$	-0,097	0,56	0,144	0,38	0,198	0,23	0,030	0,85
mitral E $\Delta$	0,078	0,65	-0,159	0,36	-0,286	0,096	-0,007	0,97
mitral A $\Delta$	0,345	<b>0,046</b>	0,014	0,94	-0,101	0,57	0,124	0,48
mitral des $\Delta$	-0,213	0,23	0,083	0,64	0,110	0,53	0,222	0,21
mitral medial s' $\Delta$	0,227	0,18	-0,061	0,72	-0,465	<b>0,004</b>	-0,055	0,75
mitral medial e' $\Delta$	0,126	0,46	-0,083	0,63	-0,090	0,60	-0,081	0,64
mitral medial a' $\Delta$	0,130	0,44	-0,040	0,82	-0,040	0,82	-0,202	0,23
mitral lateral s' $\Delta$	0,076	0,66	0,116	0,50	0,099	0,56	-0,004	0,98
mitral lateral e' $\Delta$	0,028	0,87	-0,187	0,27	0,059	0,73	-0,115	0,50
mitral lateral a' $\Delta$	0,118	0,49	0,061	0,72	-0,109	0,52	-0,073	0,67
mitral E/A $\Delta$	-0,205	0,24	0,044	0,81	-0,072	0,69	0,041	0,82
mitral E/e' $\Delta$	-0,013	0,94	0,007	0,97	-0,122	0,49	0,101	0,57
ePCWP $\Delta$	0,090	0,61	-0,048	0,79	-0,238	0,18	0,036	0,84
gls $\Delta$	-0,016	0,92	-0,013	0,94	0,164	0,32	0,143	0,39
lasr $\Delta$	0,039	0,82	0,169	0,31	-0,234	0,16	-0,079	0,64
lasr CD $\Delta$	-0,173	0,30	-0,096	0,57	0,287	0,080	0,067	0,69
lasr CT $\Delta$	0,072	0,67	-0,105	0,53	-0,071	0,67	0,049	0,77
lav max $\Delta$	-0,100	0,55	0,054	0,75	-0,084	0,62	0,422	<b>0,008</b>
lav min $\Delta$	-0,142	0,40	0,020	0,91	-0,042	0,80	0,663	<b>&lt;0,001</b>
lav pre A $\Delta$	-0,162	0,33	0,020	0,91	-0,051	0,76	0,357	<b>0,028</b>
LAEF $\Delta$	0,195	0,24	-0,156	0,35	-0,031	0,85	-0,148	0,38

\*Pearson

Hastaların ePCWP değişimleri ile ekokardiyografik değişimlerin korelasyonu değerlendirildi. ePCWP değişimi ile mitral E ve E/A arasında pozitif; E deselerasyon zamanı ve lateral e' arasında negatif korelasyon saptandı.(sırasıyla; r:0.841 p:0.00 – r:0.644 p:0.00- r:-0.352 p:0.04 – r:-0.501 p:0.00) Strain değişimleri ile ePCWP değişimi arasında korelasyon saptanmadı.

Hastaların HD öncesi ve sonrası LASr, LAS-cd, LAS-ct, LAEF, E/e', ePCWP ve GLS değerleri ile HD ilişkili volüm değişimlerinin ve hemodinamik farklılıkların belirteçleri olan HD öncesi ve sonrası kan basıncı, UF miktarı, UF yüzdesi ve HD giriş-çıkış kiloları arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. HD öncesi GLS ile HD giriş ve çıkış kilosu arasındaki zayıf korelasyon dışında anlamlı korelasyon saptanmadı.(sırasıyla r:0.34- p:0.035, r:0.34 - p:0.037)

Diyastolik fonksiyonların, sol atriyum basıncı ve sol ventrikül diyastol sonu basınçların yansımaları olan E/e', ePCWP ile LA strain parametreleri arasında HD öncesi ve sonrası anlamlı korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. HD öncesi ePCWP ile HD öncesi E/e' arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.(r:1 p:0.00) HD öncesi ve sonrası LASr, LAS-cd ve LAS-ct ile hem E/e' arasında hem de ePCWP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının sol atriyum fonksiyonu ile yakın ilişkisi nedeni ile GLS ile LA strain, E/e' ve ePCWP arasında HD öncesi ve sonrası anlamlı korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. GLS ile E/e' ve ePCWP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hastaların HD öncesi GLS değerleri ile HD öncesi ve sonrası LASr değerleri arasında negatif korelasyon, HD sonrası LAS-ct arasında pozitif korelasyon saptandı.(sırasıyla r:-0.48 p:0.01- r:-0.532 p:0.01- r:0.44 p:0.006) Hastaların HD sonrası GLS değerleri ile HD öncesi ve sonrası LASr ile negatif, LAS-cd ile pozitif ve HD sonrası LAS-ct değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.(sırasıyla r:-0.359 p:0.027 – r:-0.641 p:0.00 – r:0.324 p:0.047- r:0.457 p:0.04 – r:0.35 p:0.08)

Hastaların HD öncesi ve sonrası ePCWP değerleri ile HD öncesi ve sonrası LAEF ve LA hacimleri (LAV-max, LAV-min, LAV-preA) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hastaların HD öncesi ve sonrası LASr değerleri yaş ile negatif korelasyon gösterdi.(HD öncesi ve sonrası sırasıyla r:-0.366 p:0.024, r:-0.357 p:0.028)

Hastaların HD öncesi ve sonrası LASr, LAS-cd, LAS-ct, LAEF, ePCWP, mitral E/e', GLS değerleri ile HD süresi(ay), HD seans sıklığı, KTV seans, KTV haftalık, hemoglobin, beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı, albümin, parathormon, kalsiyum, fosfor, parathormon, LDL, HDL ve CRP değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hastaların kullandıkları beta blokör, kalsiyum kanal blokörü ve ACE inhibitörlerinin strain parametreleriyle ilişkisi değerlendirildi, anlamlı ilişki saptanmadı.

## 7. TARTIŞMA

Çalışmamızda HD ilişkili volüm değişikliklerinin sol atriyum fonksiyonlarına ve non-invaziv hemodinamik parametreler üzerine etkisini farklı ekokardiyografik teknikler ile değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla haftanın ilk HD seansında HD öncesi ve HD bitiminden bir saat sonra toplamda 38 hastayı iki boyutlu benek takibi ekokardiyografi ile değerlendirdik ve hastaların HD öncesi ve sonrası ekokardiyografik verilerini karşılaştırdık.

Çalışmamızda pulse wave ekokardiyografi ile HD sonrasında E ve A değerlerinde anlamlı düşüş saptadık. HD sonrası E/A değerinde düşüş ve E deselerasyon zamanında HD sonrası kısalma gerçekleşti ve bu iki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mitral anüler doku doppler ekokardiyografi değerlendirmesinde ise mitral lateral s' ve mitral lateral e' değerlerinde anlamlı düşüş saptandı. HD sonrası E/e''de anlamlı değişiklik olmadı. Mitral E değişimi ile UF yüzdesi; sistolik kan basıncı ile E/A, medial e', lateral a'; diyastolik kan basıncı ile medial e', lateral a' arasında anlamlı korelasyon saptadık. Doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen belirteçlerin volüm durumu bağımlı olduğu bilinmektedir ve bu belirteçlerle ilgili volüm değişimlerinin etkisinin değerlendirildiği birçok çalışma olmakla birlikte; bu çalışmalardan elde edilen veriler birbirleri ile paralel sonuçlar ortaya koymamaktadır [201]. Wang ve arkadaşları tarafından 40 diyaliz hastasının HD öncesi ve sonrası iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirildiği bir çalışmada; HD sonrası E ve E/A ' da anlamlı düşüş saptanmış, E/e', deselerasyon zamanı ve mitral anüler doku doppler değerlendirmesinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır [202]. Drighill ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HD sonrası 17 hastada E, A, E/A,DT ve septal e'de anlamlı düşüş dışında mitral akım doppler belirteçlerinde anlamlı başka değişim saptanmamış; medial E/e' de anlamlı düşüş saptanmıştır [201]. Hung ve arkadaşları tarafından 128 hastada yapılan bir çalışmada HD sonrası E, A, E/A,DT, e' lateral-septal, E/e''de anlamlı düşüş saptanmış; hastalar UF miktarına göre ayrıldığında fazla UF yapılan hastalarda mevcut düşüşlerin daha belirgin olduğu saptanmıştır[203]. Güncel literatürde çok fazla çalışma olmakla birlikte değerlendirdiğimiz çalışmaların büyük çoğunluğunda HD sonrası E, A, E/A ve E/e' değerlerinde anlamlı azalma olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda güncel literatürle ortaya çıkan farklılıklar hasta sayımızın az olmasından ya da HD seansında hastalarımıza yeterli UF yapmamamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda HD sonrası ePCWP değerlerinde anlamlı düşüş gözlemledik. ePCWP değişimi ile yapılan UF yüzdesi, HD sırasındaki kan basıncı değişiklikleri arasında anlamlı

korelasyon saptamadık. HD öncesi ePCWP ile HD öncesi E/e' arasında güçlü korelasyon saptadık. HD sonrası ePCWP'de gözlenen azalma azalan intravasküler volüm ile ilişkili olarak beklenen bir bulgudur[204, 205]. Yıldız ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HD sonrası ePCWP'de anlamlı düşüş gösterilmiş; HD öncesi ve sonrası E/e' ile ePCWP arasında korelasyon olduğu saptanmıştır [205].E/e' ve ePCWP'nin sol ventrikül diyastol sonu basınçları ile yakın ilişkisi düşünüldüğünde bulgularımız anlamlı ve literatürle uyumludur.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların HD öncesi sol atriyal strain analiz parametreleri ortalamasını; LASr:%22.95, LAS-cd:%-12.71, LAS-ct:%11.24 olarak saptadık. Güncel literatürde BTE ve strain analizleri ile ilgili artan sayıda çalışmaya rağmen strain analizlerinin farklı ticari cihazlar ve yazılımlar aracılığı ile yapılması strain analizlerinin ortak bir standardizasyon temelinde değerlendirilmesini zorlaştırdığından kabul edilmiş ortak referans aralık bulunmamakla birlikte; 2017 yılında Pathan ve arkadaşları tarafından 2542 sağlıklı bireyde yapılan ve farklı yazımlardan elde edile verilerin değerlendirildiği meta-analizde LASr için normal referans aralığı 39% (95% GA, 38–41%) ,LAS-cd için normal referans aralığı mutlak değer olarak 23% (95% GA, 21–25%), LAS-ct için normal referans aralığı mutlak değer olarak 17% (95% GA, 16–19%) olarak bulunmuştur [206]. Bu çalışma referans olarak kabul edildiğinde çalışmamıza dahil edilen hastaların sol atriyal strain analizlerinin normalin altında olduğu söylenebilir. Bu düşüklük Calleja ve arkadaşları tarafından hemodiyaliz hastaları ve normal gönüllülerin kıyaslandığı bir çalışmaya benzerdir fakat çalışmamızda kıyaslama yapılacak normal popülasyon olmaması kısıtlayıcı niteliktedir [9].Yapılan çalışmalarda sol atrial strain analizleri yapılırken başlangıç noktası olarak P-P gate ya da R-R gate kullanılabilirdiğinden, analizde farklı başlangıç noktalarının alınması sonuçları değiştirebilir bu da sonuçların ortak standardizasyon temelinde yorumlanmasını kısıtlayıcı niteliktedir.

Çalışmamızda HD öncesi ve sonrası LASr ile hasta yaşı arasında negatif korelasyon saptandı. İlerleyen yaşla birlikte sol atriyum fonksiyonlarında azalma hem HD hastalarında hem de normal popülasyonda beklenen bir bulgudur ve saptadığımız korelasyon literatürle uyumludur [192, 207, 208].

Çalışmamızda sol atriyum hacimleri LAV-min, LAV-max ve LAV-preA HD sonrası anlamlı olarak azaldı. Bu azalma UF ilişkili volüm azalması sonucu beklenen bir azalmadır literatürle uyumludur [209].

Çalışmamızda HD sonrası öncesine göre LASr, LAS-cd ve LAS-ct'de düşüş saptadık fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca LASr parametreleri ile GLS arasında

korelasyon saptamadık. Güncel literatürde preload ve afterload ilişkili değişikliklerin sol atriyal strain üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Genovese ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 25 sağlıklı gönüllünün bazal 0° ile 2 dakikalık 40° ve 80°'lik tilt testi sonrasında yapılan ekokardiyografik değerlendirmenin karşılaştırmasında tilt manevrası sonucu oluşan preload azalmasının kademeli olarak LASr, LAS-cd, LAS-ct ve LAV-max, LAV-min ve LAV-preA değerlerinde anlamlı azalmaya sebep olduğu bu değişiklikler olurken kan basıncında anlamlı düşüş olmadığı, kalp hızında artış olduğu gösterilmiştir [190].

Asarcıklı ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise acil servise 160/100 mmhg ve üzerinde kan basıncı ile başvuran, akut kardiyak patolojisi ve bilinen yapısal kardiyak patolojisi olmayan 40 hasta kaptopril verilmeden önce ve kaptopril sonrası %10 luk kan basıncı düşüşü sağlandıktan sonra ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve kan basıncı düşüşü sonrası sol ventrikül, sol atriyum maximum ve minimum hacimleri anlamlı olarak azalmış ve LASr-LAS-ct anlamlı olarak artmış; LAS-cd'de istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. LASr ve LAS-ct değişimlerinin kan basıncı değişimi az olan hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Sol atriyum ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının yakın ilişkisi düşünüldüğünde; kan basıncındaki akut artışın SoVDB'yi artırarak sol atriyal afterloadı arttırması muhtemel sonuçtur. Bu çalışmada azalan sol atriyum afterloadı ile sol atriyal strain parametrelerinde artış olması, sol atriyal strain ve afterloadın bağımsız parametreler olmadığını göstermekle birlikte; azalan kan basıncı ile birlikte azalan sol atriyum hacimleri ve LA preloadun miyokardiyal gerilmede azalmaya neden olacağı bu nedenle de değişimlerin sadece kan basıncı düşüşü-afterload arasındaki ilişkiye atfedilemeyeceği de açıktır. LAS-cd'nin anlamlı değişim göstermemesi atriyal deformasyonun ileti fazının SoVDB dışında farklı parametrelerle ilişkili olduğunu gösterebilir. Atriyal afterload, preload ve kontraktilitenin birbiri ile ilişkisi, sol atriyum fonksiyonlarının sol ventrikül fonksiyonlarına bağımlılığı bulgular arasında direkt ilişki kurulmasını zorlaştırmaktadır [210, 211].

Gottfridsson ve arkadaşlarının 38 sağlıklı tıp öğrencisine preoadı arttırmak amacı ile 15° pasif düz bacak kaldırma ve preoadı azaltmak amacı ile CPAP (continuous positive airway pressure) maskesi ile 20 cm-su havayolu basıncı uygulamadan önce ve uygulanırken ekokardiyografik değerlendirme yaptığı bir çalışmada; LAS-ct ve pLAS-ct 'de (pik sol atriyal strain oranı-kontraksiyon fazı) azalma saptanmayıp; LASr ve pLASr (pik sol atriyal strain oranı-rezervuar faz) değerlerinde ise CPAP sırasında önceye göre anlamlı azalma, pasif düz bacak kaldırma sırasında ise anlamlı artış bulunmuş, LAS-cd değerlendirilmemiştir. Bu çalışma

kalp hızında artış olmaması gibi sempatik aktivasyon belirteçlerinin minimal olması nedeni ile atriyal straini etkileyebilecek ek faktörlerin kısıtlılığı nedeni ile dikkat çekicidir. Aynı çalışmada her 2 manevra ile SoV-GLS üzerinde anlamlı değişiklik olmaması sol atriyum ve sol ventrikül duvar kalınlık farklılıklarının etkisi olabilir [212].

Howard-Quijano ve arkadaşları tarafından, kardiyak cerrahi planlanan 86 hastaya genel anestezi ve pozitif basınçlı ventilasyon uygulanmadan önce ve sonra yapılan iki boyutlu BTE değerlendirmesinde; hastaların genel anestezi ve pozitif basınçlı ventilasyon etkisiyle oluşan preload azalması nedeniyle LASr, LAScd parametrelerinde anlamlı düşüş (sırasıyla; 24% > 18%, p :0.001 ve 13% > 8%, p:0.001); LAS-ct ,LAEF' değerlerinde anlamlı değişim olmamıştır. Çalışmanın sonuçları preloadın atriyal kontraksiyondan daha çok sol atriyal straini etkilediğini düşündürse de çalışmaya dahil edilen hastaların altta yatan farklı komorbidetelere sahip olması, genel anesteziklerin etkilerinin karıştırıcı faktör olarak öne çıkması gibi farklı etkenler göz ardı edilmemelidir [213].

Obokata ve arkadaşları tarafından; 46 bilinen hipertansiyonu olan fakat korunmuş EF'li KY olmayan ve 40 korunmuş EF'li KY olan hasta 3 dakikalık pasif bacak kaldırma testi sonrası iki boyutlu benek takibi ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve hem istirahatte hem de pasif bacak kaldırma sonrası hipertansiyonlu grupta LASr ve LAS-ct anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Pasif bacak kaldırma sonrası korunmuş EF'li KY'li hastalarda beklenen strain artışı hipertansiyonlu gruba göre daha az bulunmuştur. LAEF hem istirahatte hem de bacak kaldırma sonrası hipertansiyonlu grupta anlamlı yüksek bulunmuş fakat bacak kaldırma sonrası iki grupta da anlamlı değişiklik göstermemiştir. Korunmuş EF'li KY'li hastalarda artan kronik dönem SoVDB'nin yol açtığı sol atriyal remodeling düşünüldüğünde korunmuş EF'li KY'de azalmış strain yanıtı beklenen bir yanıt olarak değerlendirilebilir [214].

Farklı çalışmalar sol atriyal strainin yük değişimleri ile ilişkili olduğunu ortaya koysa da hemodiyaliz hastaları ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır.

Park ve arkadaşları tarafından 10 sağlıklı gönüllü ile 41 HD hastasının HD öncesi ve HD'den 30 dakika sonrası doku doppler ekokardiyografi verileri karşılaştırılmış; HD sonrası LA volüm ilişkili parametrelerde anlamlı azalma, LAEF'de anlamlı artış saptanmış; yine aynı çalışmada LASr HD sonrası anlamlı azalmış; HD sonrası LA rezervuar ve iletim fazındaki strain oranları anlamlı azalmış fakat kontraksiyon fazındaki strain oranı anlamlı değişmemiştir. Çalışmada kan basıncı HD sonrası düşerken kalp hızında kompasatuvar yanıt olmaması dikkat çekicidir. Kontrol grubuna göre HD hastalarında LAS ilişkili parametreler düşüktür [215].

Ünlü ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada; EF'si normal, kardiyak yapısal komorbiditesi olmayan 75 hastanın HD öncesi ve sonrası iki boyutlu BTE incelemesi gerçekleştirilmiş. HD sonrası hastaların LAV-max, LAV-min, LAV-preA volümlerinde, sol atriyum ve sol ventrikül çaplarında ve LAEF'de anlamlı düşüş saptanmış. Hastaların SoV-GLS, LASr ve LAS-cd parametreleri HD sonrası UF miktarı ile korele olarak anlamlı azalmış; LAS-ct'de ise anlamlı değişim saptanmamıştır. SoV-GLS ve LASr değişimleri de korele saptanmıştır [209].

Daha önceki çalışmalar değerlendirildiğinde; sol atriyal strainin hem volüm hem de sol ventrikül fonksiyonları ile yakın ilişkili olduğu düşünmekle birlikte çalışmamızda LA strain parametrelerinde beklenen düşüşün olmayışının farklı nedenleri olabilir. Kıyaslama yaptığımız çalışma sayısı az olsa da hastaların HD sonrası ekokardiyografilerinin yapılma zamanındaki farklılık, yapılan UF yetersizliği, kullanılan diyalizatin etkisi, HD'nin sebep olduğu otonomik yanıtla bağlı değişikliklerin etkisi, sol ventrikül fonksiyonlarının etkisi, uzun vadede ortaya çıkan sol atriyal yeniden yapılanma nedeni ile verilmesi gereken strain azalma yanıtının verilememesi etken olabilir.

Çalışmamızda GLS değerleri HD sonrası anlamlı olarak bozuldu (azaldı) ve GLS değişimi ile UF yüzdesi ve kan basınçları arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Çalışmamızda GLS'deki bozulma literatürde HD sonrası GLS'nin değerlendirildiği çalışmalar ile benzerdir [209, 216, 217]. GLS'deki bu azalma preload azalmasının frank starling yasası gereğince miyokardiyal liflerin kontraksiyonunda azalmaya sebep olması ya da hemodiyalizin neden olduğu miyokardiyal kan akımının azalmasına bağlı olarak oluşan miyokardiyal sersemleme(stunning) nedeni ile olabilir [202]. Kan basıncındaki düşmenin neden olduğu afterload azalmasının GLS'de artışa yol açması beklendiğinden HD sonrası GLS'deki bozulma; GLS'nin afterloaddan ziyade preloada daha çok bağımlı olduğunu düşündürebilir [218].

Çalışmamızın en çok öne çıkan kısıtlılığı; KBH-KVH arasındaki yakın ilişki ve ilerleyen KBH evresinde KVH yükündeki artış düşünüldüğünde, HD hastalarının sahip oldukları kardiyak patolojiler nedeni ile çalışma için uygun hasta sayısının az olmasıdır. Strain ve ilişkili parametrelerin farklı ekokardiyografi cihazları ve yazılımlar aracılığı ile değerlendirilmesi ve ortak standardizasyon olmaması nedeni ile çalışmalarda kontrol grubunun olması ayrıca önemlidir ve çalışmamızda kontrol grubunun olmaması kısıtlayıcı faktörlerdendir.

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HD ilişkili volüm değişikliklerinin, sol atriyum strain üzerine ve non-invaziv hemodinamik parametreler üzerine etkisini iki boyutlu BTE ve geleneksel ekokardiyografik tekniklerle değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda doku doppler parametreleri, transmitral akım hızları ve ePCWP değerlerinde volüm ile ilişkili anlamlı değişiklikler saptadık. Bu parametreler daha önceki çalışmalara benzer şekilde volüm durumu ile yüksek oranda ilişkilidir ve HD hastaları gibi volüm durumunun çok değişken olduğu popülasyonda ekokardiyografik değerlendirme yapılırken bu ilişki dikkate alınmalıdır. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda saptadığımız ePCWP ile volüm arasındaki ilişki HD hastalarında kuru ağırlık değerlendirmesinde gelecekteki çalışmalar için yol gösterici olabilir. Çalışmamızda HD sonrasında sol atriyal strain parametrelerinde sol atriyumun üç fazında da (rezervuar, iletim ve kontraksiyon) anlamlı değişim saptamadık. Daha önce yapılan çalışmalar dikkate alındığında rezervuar ve iletilici fazda sol atriyal strainin ön planda volüm ilişkili olduğu öne çıkmış bununla birlikte kontraksiyon fazında sol atriyal strainin volüm ile ilişkisini değerlendiren çalışmalardaki çelişkili sonuçlar da dikkate alındığında sol atriyal strainin volüm ile ilişkisini değerlendiren daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

## 9. KAYNAKLAR

1. Saran, R., et al., US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2019. 73(3 Suppl 1): p. A7-A8.
2. Vanholder, R., et al., Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20(6): p. 1048-56.
3. Tanasa, A., et al., A Systematic Review on the Correlations between Left Atrial Strain and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients. *Diagnostics (Basel)*, 2021. 11(4).
4. Abid, L., S. Charfeddine, and S. Kammoun, Relationship of left atrial global peak systolic strain with left ventricular diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide level in end-stage renal disease patients with preserved left ventricular ejection fraction. *J Echocardiogr*, 2016. 14(2): p. 71-8.
5. Palamuthusingam, D., et al., Assessment of cardiac structure and function in kidney failure: understanding echocardiography and magnetic resonance imaging for the nephrologist. *Int Urol Nephrol*, 2021. 53(4): p. 699-712.
6. Chan, M.Y., et al., Prognostic value of left atrial size in chronic kidney disease. *Eur J Echocardiogr*, 2008. 9(6): p. 736-40.
7. Cameli, M., et al., Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 2013. 111(4): p. 595-601.
8. Lundberg, A., et al., Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Clin Res Cardiol*, 2019. 108(6): p. 703-715.
9. Calleja, A.M., et al., Left atrial and ventricular systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with end-stage renal disease. *Echocardiography*, 2016. 33(10): p. 1495-1503.
10. Foley, R.N., Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care*, 2010. 36 Suppl 1: p. 4-8.

11. Briasoulis, A. and G.L. Bakris, Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep*, 2013. 15(3): p. 340.
12. Laffin, L.J. and G.L. Bakris, Intersection Between Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*, 2021. 23(9): p. 117.
13. Chronic Kidney Disease Prognosis, C., et al., Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 2010. 375(9731): p. 2073-81.
14. Go, A.S., et al., Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004. 351(13): p. 1296-305.
15. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5 Suppl 3): p. S112-9.
16. Bansal, N., et al., Absolute Rates of Heart Failure, Coronary Heart Disease, and Stroke in Chronic Kidney Disease: An Analysis of 3 Community-Based Cohort Studies. *JAMA Cardiol*, 2017. 2(3): p. 314-318.
17. Shlipak, M.G., et al., Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*, 2005. 293(14): p. 1737-45.
18. Gansevoort, R.T., et al., Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 2013. 382(9889): p. 339-52.
19. Kaysen, G.A. and J.P. Eiserich, The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(3): p. 538-48.
20. Jagadeswaran, D., et al., Inflammation and nutritional status assessment by malnutrition inflammation score and its outcome in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Clin Nutr*, 2019. 38(1): p. 341-347.
21. Subbiah, A.K., Y.K. Chhabra, and S. Mahajan, Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia*, 2016. 8(2): p. 56-61.
22. Jager, A., et al., C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. 22(4): p. 593-8.

23. Schram, M.T., et al., Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes--the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*, 2005. 48(2): p. 370-8.
24. Wang, X. and J.I. Shapiro, Evolving concepts in the pathogenesis of uraemic cardiomyopathy. *Nat Rev Nephrol*, 2019. 15(3): p. 159-175.
25. Stenvinkel, P., New insights on inflammation in chronic kidney disease-genetic and non-genetic factors. *Nephrol Ther*, 2006. 2(3): p. 111-9.
26. Bakris, G.L., Lipid disorders in uremia and dialysis. *Contrib Nephrol*, 2012. 178: p. 100-105.
27. Trevisan, R., A.R. Dodesini, and G. Lepore, Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(4 Suppl 2): p. S145-7.
28. Himmelfarb, J., et al., The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*, 2002. 62(5): p. 1524-38.
29. Uchida, H.A., et al., Steroid pulse therapy impaired endothelial function while increasing plasma high molecule adiponectin concentration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(12): p. 3475-80.
30. Herrema, H., M. Nieuwdorp, and A.K. Groen, Microbiome and Cardiovascular Disease. *Handb Exp Pharmacol*, 2022. 270: p. 311-334.
31. Sumida, K., et al., Microbiome modulation as a novel therapeutic approach in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2021. 30(1): p. 75-84.
32. Gondouin, B., et al., Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int*, 2013. 84(4): p. 733-44.
33. Gigante, A., et al., Kidney disease and venous thromboembolism: Does being woman make the difference? *Eur J Intern Med*, 2017. 39: p. 18-23.
34. Goluzza, E., et al., [Disorders of hemostasis in chronic renal failure and renal transplantation]. *Acta Med Croatica*, 2011. 65(4): p. 337-47.

35. Erratum: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. *Kidney Int Suppl* (2011), 2017. 7(3): p. e1.
36. Shimada, T., et al., FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*, 2004. 19(3): p. 429-35.
37. Fliser, D., et al., Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(9): p. 2600-8.
38. Shantouf, R.S., et al., Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 2010. 31(5): p. 419-25.
39. Wang, A.Y., et al., Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(1): p. 159-68.
40. Lanzer, P., et al., Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*, 2014. 35(23): p. 1515-25.
41. Kramer, H., et al., Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(2): p. 507-13.
42. Gutierrez, O.M., et al., Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*, 2009. 119(19): p. 2545-52.
43. Kuro-o, M., et al., Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 1997. 390(6655): p. 45-51.
44. Koh, N., et al., Severely reduced production of *klotho* in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001. 280(4): p. 1015-20.
45. Patel, T.V., et al., Endothelial activation markers in anemic non-dialysis chronic kidney disease patients. *Nephron Clin Pract*, 2008. 110(4): p. c244-50.

46. Ganidagli, S.E., et al., The relation between hemoglobin variability and carotid intima-media thickness in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49(10): p. 1859-1866.
47. Gillespie, B.S., J.K. Inrig, and L.A. Szczech, Anemia management in chronic kidney disease. *Hemodial Int*, 2007. 11(1): p. 15-20.
48. Dowling, T.C., Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm*, 2007. 64(13 Suppl 8): p. S3-7; quiz S23-5.
49. Malyszko, J. and M. Mysliwiec, Heparin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*, 2007. 30(1): p. 15-30.
50. Cai, Q.Z., et al., Longitudinal changes of cardiac structure and function in CKD (CASCADE study). *J Am Soc Nephrol*, 2014. 25(7): p. 1599-608.
51. Matsushita, K., et al., Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2022. 18(11): p. 696-707.
52. Sen, T. and H.J.L. Heerspink, A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cell Metab*, 2021. 33(4): p. 732-739.
53. Schneider, M.P., et al., Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2017. 28(6): p. 1867-1876.
54. Sahinoz, M., et al., Tissue sodium stores in peritoneal dialysis and hemodialysis patients determined by <sup>23</sup>-sodium magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant*, 2020. 36(7): p. 1307-17.
55. Yu, H.C., et al., Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation*, 1998. 98(23): p. 2621-8.
56. Frohlich, E.D., et al., Relationship between dietary sodium intake, hemodynamics, and cardiac mass in SHR and WKY rats. *Am J Physiol*, 1993. 264(1 Pt 2): p. R30-4.
57. Marklund, M., et al., Estimated population wide benefits and risks in China of lowering sodium through potassium enriched salt substitution: modelling study. *BMJ*, 2020. 369: p. m824.

58. Gilligan, S. and K.L. Raphael, Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017. 24(5): p. 315-318.
59. Pun, P.H., et al., Serum Potassium Levels and Risk of Sudden Cardiac Death Among Patients With Chronic Kidney Disease and Significant Coronary Artery Disease. *Kidney Int Rep*, 2017. 2(6): p. 1122-1131.
60. Hijmering, M.L., et al., Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(4): p. 683-8.
61. Grassi, G., et al., Sympathetic neural overdrive in congestive heart failure and its correlates: systematic reviews and meta-analysis. *J Hypertens*, 2019. 37(9): p. 1746-1756.
62. Zoccali, C., et al., Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension*, 2002. 40(1): p. 41-6.
63. Schiffrin, E.L., M.L. Lipman, and J.F. Mann, Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 2007. 116(1): p. 85-97.
64. Brandes, R.P., Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*, 2014. 64(5): p. 924-8.
65. Stam, F., et al., Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(2): p. 537-45.
66. Wever, R., et al., Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. 19(5): p. 1168-72.
67. Nieuwdorp, M., et al., The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 2005. 16(5): p. 507-11.
68. Desir, G.V., L. Wang, and A.J. Peixoto, Human renalase: a review of its biology, function, and implications for hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 2012. 6(6): p. 417-26.
69. Vallance, P., et al., Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, 1992. 339(8793): p. 572-5.

70. Zoccali, C., et al., Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*, 2001. 358(9299): p. 2113-7.
71. Ravani, P., et al., Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(8): p. 2449-55.
72. Ajibowo, A.O., et al., Cardiorenal Syndrome: A Literature Review. *Cureus*, 2023. 15(7): p. e41252.
73. Ronco, C., et al., Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*, 2010. 165: p. 54-67.
74. Heywood, J.T., The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev*, 2004. 9(3): p. 195-201.
75. Gnanaraj, J. and J. Radhakrishnan, Cardio-renal syndrome. *F1000Res*, 2016. 5.
76. Matsushita, K., et al., Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EClinicalMedicine*, 2020. 27: p. 100552.
77. Wanner, C., M. Tonelli, and M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group, KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*, 2014. 85(6): p. 1303-9.
78. Cheung, A.K., et al., Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2021. 99(3): p. 559-569.
79. Dasgupta, I. and C. Zoccali, Is the KDIGO Systolic Blood Pressure Target <120 mm Hg for Chronic Kidney Disease Appropriate in Routine Clinical Practice? *Hypertension*, 2022. 79(1): p. 4-11.

80. Qiao, Y., et al., Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med*, 2020. 180(5): p. 718-726.
81. Inker, L.A., et al., KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*, 2014. 63(5): p. 713-35.
82. Fu, E.L., et al., Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol*, 2021. 32(2): p. 424-435.
83. Bertocchio, J.P., D.G. Warnock, and F. Jaisser, Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2011. 79(10): p. 1051-60.
84. Lo, K.B., J. Rangaswami, and M. Vaduganathan, Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists and cardiorenal outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2023. 38(4): p. 845-854.
85. Bakris, G.L., et al., Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*, 2019. 50(5): p. 333-344.
86. Ruilope, L.M., et al., Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*, 2019. 50(5): p. 345-356.
87. de Boer, I.H., et al., Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*, 2020. 98(4): p. 839-848.
88. Bakris, G., et al., Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020. 15(12): p. 1705-1714.
89. Chertow, G.M., et al., Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*, 2021. 32(9): p. 2352-2361.

90. Rangaswami, J., et al., Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2020. 142(17): p. e265-e286.
91. Rossing, P., et al., Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int*, 2022. 102(5): p. 990-999.
92. Foley, R.N., et al., Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*, 1995. 47(1): p. 186-92.
93. Silberberg, J.S., et al., Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1989. 36(2): p. 286-90.
94. Levin, A., et al., Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*, 1996. 27(3): p. 347-54.
95. Naito, Y., et al., Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009. 296(3): p. H585-93.
96. MacRae, J.M., Vascular access and cardiac disease: is there a relationship? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006. 15(6): p. 577-82.
97. Yamakawa, H., et al., Diastolic wall stress and ANG II in cardiac hypertrophy and gene expression induced by volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000. 279(6): p. H2939-46.
98. Cannella, G., et al., 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(5): p. 659-64.
99. van Ballegooijen, A.J., et al., Relation of vitamin D and parathyroid hormone to cardiac biomarkers and to left ventricular mass (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, 2013. 111(3): p. 418-24.
100. Faul, C., et al., FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*, 2011. 121(11): p. 4393-408.
101. Siedlecki, A.M., X. Jin, and A.J. Muslin, Uremic cardiac hypertrophy is reversed by rapamycin but not by lowering of blood pressure. *Kidney Int*, 2009. 75(8): p. 800-8.

102. Amann, K., et al., Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol*, 1998. 9(6): p. 1018-22.
103. Charytan, D., Is left ventricular hypertrophy a modifiable risk factor in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014. 23(6): p. 578-85.
104. Deo, R., et al., Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010. 3(2): p. 159-64.
105. Suzuki, T., et al., Kidney function and sudden cardiac death in the community: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*, 2016. 180: p. 46-53.
106. Turakhia, M.P., et al., Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*, 2018. 39(24): p. 2314-2325.
107. Sezer, M., et al., A potential evidence to explain the reason behind the devastating prognosis of coronary artery disease in uraemic patients: renal insufficiency is associated with poor coronary collateral vessel development. *Int J Cardiol*, 2007. 115(3): p. 366-72.
108. Charytan, D.M., H.R. Shelbert, and M.F. Di Carli, Coronary microvascular function in early chronic kidney disease. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010. 3(6): p. 663-71.
109. Koivuvuitta, N., et al., Increased basal myocardial perfusion in patients with chronic kidney disease without symptomatic coronary artery disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. 24(9): p. 2773-9.
110. Kim, E.D., et al., Two-Week Burden of Arrhythmias across CKD Severity in a Large Community-Based Cohort: The ARIC Study. *J Am Soc Nephrol*, 2021. 32(3): p. 629-638.
111. Rodin, R. and C.T. Chan, Determinants and Prevention of Coronary Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol*, 2019. 35(9): p. 1181-1187.
112. Kooman, J.P., et al., Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol*, 2014. 10(12): p. 732-42.
113. Vervloet, M. and M. Cozzolino, Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int*, 2017. 91(4): p. 808-817.

114. Herzog, C.A., Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol*, 2005. 25(6): p. 363-6.
115. Baigent, C., et al., The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011. 377(9784): p. 2181-92.
116. Wanner, C., et al., Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2005. 353(3): p. 238-48.
117. Fellstrom, B.C., et al., Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2009. 360(14): p. 1395-407.
118. Hurst, R.T., et al., Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007. 20(7): p. 907-14.
119. Szeto, C.C., et al., Carotid intima media thickness predicts cardiovascular diseases in Chinese predialysis patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(6): p. 1966-72.
120. Yan, R.T., et al., Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(12): p. 1980-6.
121. Enderle, M.D., et al., Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart*, 1998. 80(4): p. 349-54.
122. Kocak, H., et al., Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol*, 2009. 41(2): p. 409-16.
123. Karohl, C. and P. Raggi, Cardiovascular imaging in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif*, 2011. 31(1-3): p. 130-7.
124. Chiu, D.Y., et al., Cardiac imaging in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2015. 11(4): p. 207-20.

125. Garland, J.S., et al., Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*, 2008. 52(5): p. 849-58.
126. Ternacle, J., et al., Chronic Kidney Disease and the Pathophysiology of Valvular Heart Disease. *Can J Cardiol*, 2019. 35(9): p. 1195-1207.
127. Briand, M., et al., Metabolic syndrome is associated with faster degeneration of bioprosthetic valves. *Circulation*, 2006. 114(1 Suppl): p. I512-7.
128. Ahmadmehrabi, S. and W.H.W. Tang, Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial*, 2018. 31(3): p. 258-267.
129. Herzog, C.A., Cardiac arrest in dialysis patients: approaches to alter an abysmal outcome. *Kidney Int Suppl*, 2003(84): p. S197-200.
130. Wasse, H. and M.S. Singapuri, High-output heart failure: how to define it, when to treat it, and how to treat it. *Semin Nephrol*, 2012. 32(6): p. 551-7.
131. Wasse, H., R.A. Speckman, and W.M. McClellan, Arteriovenous fistula use is associated with lower cardiovascular mortality compared with catheter use among ESRD patients. *Semin Dial*, 2008. 21(5): p. 483-9.
132. Savage, M.T., et al., The impact of arteriovenous fistula formation on central hemodynamic pressures in chronic renal failure patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis*, 2002. 40(4): p. 753-9.
133. Movilli, E., et al., Long-term effects of arteriovenous fistula closure on echocardiographic functional and structural findings in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis*, 2010. 55(4): p. 682-9.
134. Kaw, D. and D. Malhotra, Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial*, 2006. 19(4): p. 317-22.
135. Nilsson, B., et al., The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Mol Immunol*, 2007. 44(1-3): p. 82-94.
136. Eckardt, K.U., et al., High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney Int*, 2015. 88(5): p. 1117-25.

137. Ma, L. and S. Zhao, Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2017. 238: p. 151-158.
138. Robinson, T.G. and S.J. Carr, Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kidney Int*, 2002. 62(6): p. 1921-32.
139. Tok, D., et al., Impaired coronary flow reserve in hemodialysis patients: a transthoracic Doppler echocardiographic study. *Nephron Clin Pract*, 2005. 101(4): p. c200-6.
140. Agarwal, R., How can we prevent intradialytic hypotension? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012. 21(6): p. 593-9.
141. Raj, D.S., et al., Hemodynamic changes during hemodialysis: role of nitric oxide and endothelin. *Kidney Int*, 2002. 61(2): p. 697-704.
142. Abe, S., et al., Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J*, 1996. 131(6): p. 1137-44.
143. Ozportakal, H., et al., Hemodialysis-induced repolarization abnormalities on ECG are influenced by serum calcium levels and ultrafiltration volumes. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49(3): p. 509-515.
144. Burton, J.O., et al., Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4(5): p. 914-20.
145. Dasselaar, J.J., et al., Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. 24(2): p. 604-10.
146. Assa, S., et al., Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: prevalence, patient and dialysis treatment-related factors, and prognostic significance. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. 7(10): p. 1615-23.
147. Ureche, C., et al., Multi-modality cardiac imaging in advanced chronic kidney disease. *Echocardiography*, 2019. 36(7): p. 1372-1380.
148. Kott, J., et al., Cardiac Imaging in Dialysis Patients. *Kidney Med*, 2020. 2(5): p. 629-638.
149. Marwick, T.H., The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med*, 2015. 56 Suppl 4: p. 31S-38S.

150. Ho, C.Y. and S.D. Solomon, A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*, 2006. 113(10): p. e396-8.
151. Anthony, C., et al., Echo Doppler Parameters of Diastolic Function. *Curr Cardiol Rep*, 2023. 25(4): p. 235-247.
152. Silbiger, J.J., Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019. 32(2): p. 216-232 e2.
153. Appleton, C.P., et al., Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr*, 1997. 10(3): p. 271-92.
154. Nishimura, R.A. and A.J. Tajik, Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(1): p. 8-18.
155. Takagi, S., et al., The important role of left ventricular relaxation and left atrial pressure in the left ventricular filling velocity profile. *Am Heart J*, 1989. 118(5 Pt 1): p. 954-62.
156. Opdahl, A., et al., Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation*, 2009. 119(19): p. 2578-86.
157. Wang, K., et al., Architecture of atrial musculature in humans. *Br Heart J*, 1995. 73(6): p. 559-65.
158. Lawrie, G.M., Structure, function, and dynamics of the mitral annulus: importance in mitral valve repair for myxomatous mitral valve disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 2010. 6(1): p. 8-14.
159. Khankirawatana, B., et al., Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. 17(4): p. 353-60.
160. Ommen, S.R., et al., Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 2000. 102(15): p. 1788-94.

161. Nagueh, S.F., et al., Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016. 29(4): p. 277-314.
162. Lam, C.S., et al., Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(13): p. 1119-26.
163. Parasuraman, S., et al., Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography- A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2016. 12: p. 45-51.
164. Badesch, D.B., et al., Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1 Suppl): p. S55-S66.
165. Lang, R.M., et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015. 28(1): p. 1-39 e14.
166. Hoit, B.D., Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(6): p. 493-505.
167. Nagueh, S.F., et al., Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(6): p. 1527-33.
168. Tachjian, A., et al., Estimation of Mean Left Atrial Pressure in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Doppler Echocardiographic and Cardiac Catheterization Study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019. 32(3): p. 365-374 e1.
169. Cameli, M., et al., [Speckle tracking echocardiography: a practical guide]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2017. 18(4): p. 253-269.
170. Edvardsen, T., et al., Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(3): p. 726-30.
171. Urheim, S., et al., Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*, 2000. 102(10): p. 1158-64.

172. Haji, K. and T.H. Marwick, Clinical Utility of Echocardiographic Strain and Strain Rate Measurements. *Curr Cardiol Rep*, 2021. 23(3): p. 18.
173. Stoylen, A., et al., Strain Rate Imaging by Ultrasound in the Diagnosis of Regional Dysfunction of the Left Ventricle. *Echocardiography*, 1999. 16(4): p. 321-329.
174. Hung, C.L., et al., Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56(22): p. 1812-22.
175. D'Elia, N., et al., Normal Global Longitudinal Strain: An Individual Patient Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020. 13(1 Pt 1): p. 167-169.
176. Kraigher-Krainer, E., et al., Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(5): p. 447-56.
177. Yu, C.M., et al., Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*, 2002. 105(10): p. 1195-201.
178. Shah, A.M., et al., Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*, 2015. 132(5): p. 402-14.
179. Huang, W., et al., Prognostic Factors After Index Hospitalization for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*, 2017. 119(12): p. 2017-2020.
180. Kalam, K., P. Otahal, and T.H. Marwick, Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*, 2014. 100(21): p. 1673-80.
181. Sengelov, M., et al., Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015. 8(12): p. 1351-1359.
182. Krishnasamy, R., et al., Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PLoS One*, 2015. 10(5): p. e0127044.
183. Badano, L.P., et al., Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a

consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018. 19(6): p. 591-600.

184. Vieira, M.J., et al., Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014. 27(5): p. 463-78.
185. Yuda, S., Current clinical applications of speckle tracking echocardiography for assessment of left atrial function. *J Echocardiogr*, 2021. 19(3): p. 129-140.
186. Fontes-Carvalho, R., et al., Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography to predict exercise capacity after myocardial infarction. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2018. 37(10): p. 821-830.
187. Lin, J., et al., Left atrial reservoir strain combined with E/E' as a better single measure to predict elevated LV filling pressures in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Ultrasound*, 2020. 18(1): p. 11.
188. Telles, F., et al., Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2019. 21(4): p. 495-505.
189. Brecht, A., et al., Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography-Derived Results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016. 29(8): p. 750-758.
190. Genovese, D., et al., Load Dependency of Left Atrial Strain in Normal Subjects. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018. 31(11): p. 1221-1228.
191. Potter, E.L., et al., Association of Asymptomatic Diastolic Dysfunction Assessed by Left Atrial Strain With Incident Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020. 13(11): p. 2316-2326.
192. Ayer, A., et al., Left atrial strain is associated with adverse cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: Findings from the Cardiac, Endothelial Function and Arterial Stiffness in ESRD (CERES) study. *Hemodial Int*, 2022. 26(3): p. 323-334.
193. Sarafidis, P.A., et al., Haemodialysis acutely deteriorates left and right diastolic function and myocardial performance: an effect related to high ultrafiltration volumes? *Nephrol Dial Transplant*, 2017. 32(8): p. 1402-1409.

194. Tsai, W.C., et al., Ratio of Transmitral E Wave Velocity to Left Atrial Strain as a Useful Predictor of Total and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *J Clin Med*, 2019. 9(1).
195. Barberato, S.H., M. Misocami, and R. Pecoits-Filho, Association between left atrium enlargement and intradialytic hypotension: role of diastolic dysfunction in the hemodynamic complications during hemodialysis. *Echocardiography*, 2009. 26(7): p. 767-71.
196. Han, J.H., et al., Diastolic dysfunction is an independent predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients with preserved systolic function. *PLoS One*, 2015. 10(3): p. e0118694.
197. Loutradis, C., et al., The Ebb and Flow of Echocardiographic Cardiac Function Parameters in Relationship to Hemodialysis Treatment in Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 2018. 29(5): p. 1372-1381.
198. Cameli, M., et al., Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev*, 2016. 21(1): p. 65-76.
199. Papadopoulos, C.E., et al., Left atrial deformation as a potent predictor for paroxysmal atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018. 34(9): p. 1393-1401.
200. Hassanin, N. and A. Alkemary, Detection of Left Atrium Myopathy Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis Therapy. *Echocardiography*, 2016. 33(2): p. 233-41.
201. Drighil, A., et al., Haemodialysis: effects of acute decrease in preload on tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic function of the left and right ventricles. *Eur J Echocardiogr*, 2008. 9(4): p. 530-5.
202. Wang, X., et al., Changes in left ventricular and atrial mechanics and function after dialysis in patients with end-stage renal disease. *Quant Imaging Med Surg*, 2021. 11(5): p. 1899-1908.
203. Hung, K.C., et al., Evaluating preload dependence of a novel Doppler application in assessment of left ventricular diastolic function during hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2004. 43(6): p. 1040-6.

204. Firstenberg, M.S., et al., Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(5): p. 1664-9.
205. Yildiz, G., et al., A new technique for the detection of dry weight in hemodialysis patients: Estimated pulmonary capillary wedge pressure. A tissue Doppler imaging study. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2021.
206. Pathan, F., et al., Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017. 30(1): p. 59-70 e8.
207. Boyd, A.C., et al., Atrial strain rate is a sensitive measure of alterations in atrial phasic function in healthy ageing. *Heart*, 2011. 97(18): p. 1513-9.
208. Sun, J.P., et al., Left atrial regional phasic strain, strain rate and velocity by speckle-tracking echocardiography: normal values and effects of aging in a large group of normal subjects. *Int J Cardiol*, 2013. 168(4): p. 3473-9.
209. Unlu, S., et al., Left atrial contractile longitudinal strain determines intrinsic left atrial function regardless of load status and left ventricular deformation. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021. 37(11): p. 3245-3253.
210. Asarcikli, L.D., et al., The effect of urgent blood pressure reduction on left atrial strain in patients with hypertensive attack : Blood pressure lowering affects LA strain. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2023. 39(7): p. 1221-1230.
211. Cingolani, H.E., et al., The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013. 304(2): p. H175-82.
212. Gottfridsson, P., et al., Left atrial contraction strain and controlled preload alterations, a study in healthy individuals. *Cardiovasc Ultrasound*, 2022. 20(1): p. 8.
213. Howard-Quijano, K., et al., Speckle-Tracking Strain Imaging Identifies Alterations in Left Atrial Mechanics With General Anesthesia and Positive-Pressure Ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015. 29(4): p. 845-51.
214. Obokata, M., et al., Incremental diagnostic value of la strain with leg lifts in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013. 6(7): p. 749-58.

215. Park, C.S., et al., Effect of preload on left atrial function: evaluated by tissue Doppler and strain imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012. 13(11): p. 938-47.
216. Ahn, H.S., et al., The impact of preload on 3-dimensional deformation parameters: principal strain, twist and torsion. *Cardiovasc Ultrasound*, 2017. 15(1): p. 22.
217. Kosku, H., et al., The diastolic function abnormalities in hemodialysis session: a two-dimensional speckle tracking echocardiographic (2DSTE) study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022.
218. Missant, C., et al., Load-sensitivity of regional tissue deformation in the right ventricle: isovolumic versus ejection-phase indices of contractility. *Heart*, 2008. 94(4): p. e15.

