



T.C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melek KARAKURT

KAYSERİ-2011



T.C.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Melek KARAKURT

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Murat Hayri SİPAHİOĞLU

KAYSERİ-2011

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda yardımlarını ve desteğini gördüğüm değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr Murat Sipahioğlu' na teőekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma, beş yılını paylaőtığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm anabilim dalı çalıőanlarımıza teşekkür ederim.

Ayrıca kardiyoloji konusunda yardımlarından dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistanlarına teşekkür ederim.

Tıpta Fakültesini kazanmamda çok büyük emeği olan anneme, babama ve tüm aileme sevgilerimi ve teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN TANIMI, SIKLIĞI, TEDAVİSİ, HEMODİYALİZ.....	3
2.2. KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE MORTALİTE	8
2.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	16
2.4. SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ	23
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	25
3.1. HASTALAR	25
3.2. ÇALIŞMA PLANI.....	26
3.3. LABORATUVAR	27
3.4. EKOKARDİYOGRAFI	27
3.5. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN HESAPLANMASI	28
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	54
KABUL ONAY.....	97

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin converting enzim inhibitörü
ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
AntiHTİ	: Antihipertansif ilaç
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
AV	: Arteriyovenöz
BKİ	: Beden kitle indeksi
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EPC	: Endotelyal progenitör hücre
EPO	: Eritropoetin
FGF	: Fibroblast growth faktör
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	: Hemoglobin
HCO₃	: Bikarbonat
HD	: Hemodiyaliz
HF	: Yüksek frekans aralığındaki güç
HRV TAI	: Heart rate variability triangüler indeks

HT	: Hipertansiyon
IL-6	: İnterlökin 6
İCa	: İyonize kalsiyum
İVRT	: İsovolümetrik gevşeme zamanı
İVSD	: İnterventriküler septum kalınlığı
K	: Potasyum
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KHD	: Kalp hızı değişkenliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KKB	: Kalsiyum kanal blokörü
LDL-C	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LF	: Düşük frekans aralığındaki güç
LV	: Sol ventrikül
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
LVEDD	: Sol ventrikül diyastol sonu çap
LV EF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVESD	: Sol ventrikül sistol sonu çap
LVM	: Sol ventrikül kitlesi
LVMİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
LVPWd	: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
Mİ	: Myokard infarktüsü
Mg	: Magnezyum
MV	: Mitral kapak
MVA	: Geç diyastolik mitral akım zirve hızı
MVDT	: Mitral kapak deselerasyon zamanı
MVE	: Erken diyastolik mitral akım zirve hızı

Na	: Sodyum
NO	: Nitrik oksit
NN50	: Elli milisaniyeden uzun süreli ardışık NN intervalleri arasındaki fark
pNN50	: NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı
PD	: Periton diyalizi
PSD	: Power spectral density
PTH	: Parathormon
RMSSD	: Komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü
RAS	: Renin-anjiotensin sistem
SA	: Sinoatrial
SDANN	: Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SDNN	: Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDNN indeks	: Beş dakikalık kayıtlarda tüm NN aralıklarının standart sapması
SKB	: Sistolik kan basıncı
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
UF	: Ultrafiltrasyon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliğinin evrelendirmesi.....	4
Tablo 2. Türkiye’ de mevcut hemodiyaliz hastalarında etyoloji.....	5
Tablo 3. Kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı ölçümünde değerlendirilen indeksleri	19
Tablo 4. Kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı ölçümünde değerlendirilen indeksleri	20
Tablo 5. Birbirleriyle korele olan zaman ve frekans bağımlı indeksler	21
Tablo 6. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	31
Tablo 7. Hastaların biyokimyasal bulguları	32
Tablo 8. Hastaların ekokardiyografi ve kan basıncı bulguları	33
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indekslerinin karşılaştırılması	34
Tablo 10. Diyabeti olan ve olmayan hastaların ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indekslerinin karşılaştırılması	35
Tablo 11. Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indekslerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 12. Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların kalp hızı değişkenliği indekslerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 13. Kalp hızı değişkenliği indekslerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonları.....	39
Tablo 14. Kalp hızı değişkenliği indekslerinin ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı ile korelasyonları.....	40
Tablo 15. Kalp hızı değişkenliği indekslerinin lineer regresyon analizi.....	42

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda otonomik disfonksiyon iyi tanımlanmıştır ve bu durum hipotansiyon, aritmi ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Kalp hızı değişkenliği (KHD)' nin belirlenmesi kardiyak otonomik fonksiyonları değerlendirmede kullanılan noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir methodur. Diyaliz hastalarında KHD azalmıştır ve azalmış KHD' nin ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hemodiyaliz (HD) hastalarında HD seansının etkisine bağlı olarak gelişen ani elektrolit, hemodinamik ve asit-baz durumu değişikliklerinin KHD üzerinde oluşturdukları etkiler incelendi.

Hastalar ve Yöntem: Hemodiyalize giren 75 hasta [10 diyabetik (%13), 40 kadın (%53), yaş ortalaması (44.5±10.3 yıl)] ve 35 sağlıklı gönüllü [22' si kadın (%62), yaş ortalaması (42.4±11.5 yıl)] çalışmaya alındı. Hastalara diyalizin başlangıcından 15 dakika önce başlanarak 24 saat ambulatuvar elektrokardiyografi kayıtları alındı ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Kalp hızı değişkenliğinin belirlenmesinde time domain indekslerinden SDNN (tüm NN intervallerinin standart sapması), SDANN (5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması), HRV TAİ (tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü), RMSSD (komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü) ve pNN50 (%) (aralarında 50 ms' den daha fazla fark olan ardışık NN sayısının yüzdesi) kullanıldı. Hemodiyaliz öncesi ve sonrasında arteriyovenöz fistülün arteryel hattından alınan kandan Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , iCa^{2+} ve HCO_3^- ün konsantrasyon değişimleri (ΔNa^+ , ΔK^+ , ΔCa^{2+} , ΔiCa^{2+} ve ΔHCO_3^-) hesaplandı. Bütün hastalara diyaliz gününden önceki günde transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Kontrol grubundan 24 saat ambulatuvar elektrokardiyografi kaydı alınarak KHD indeksleri değerlendirildi. KHD üzerinde etkili olabileceği düşünülen parametreler yaş, cins, diyabet, HD süresi, antihipertansif ilaç kullanımı, ultrafiltrasyon (UF) hızı, hemoglobin (Hb), ΔNa^+ , ΔK^+ , ΔCa^{2+} , ΔiCa^{2+} , ΔHCO_3^- , sistolik ve diyastolik kan basıncı, LVMİ (sol ventrikül kitle indeksi), LV EF (sol

ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) (%) ve E/A (erken (E) diyastolik ve geç (A) diyastolik mitral akım zirve hızları oranı) olarak belirlendi. Bu parametrelerin KHD indeksleri ile univariate ilişkisi sperman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Univariate analizde $p<0.10$ olan parametrelerin KHD indeksleri ile ilişkisini değerlendirmek için multivariate lineer regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Hemodiyaliz hastalarında KHD indekslerinden SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.05$). Diyabetik hastalarda SDNN ve HRV TAİ değerleri diyabeti olmayan hastalara göre daha düşük bulundu ($p<0.05$). HD seansı sonunda Na^+ ve iCa^{2+} belirgin olarak değişmedi ($p>0.05$), K^+ düştü ($p<0.001$), Ca^{2+} ve HCO_3^- yükseldi ($p<0.01$). KHD indekslerinden SDNN ile univariate analizde HD ayı ($r:0.239$, $p:0.039$), Hb ($r:0.247$, $p:0.032$) ve E/A ($r:0.397$, $p:0.000$) arasında, SDANN ile E/A ($r:0.304$, $p:0.008$) arasında, HRV TAİ ile Hb ($r:0.284$, $p:0.014$) ve E/A ($r:0.284$, $p:0.014$) arasında, RMSSD ile ΔiCa^{2+} ($r:0.326$, $p:0.004$) arasında, pNN50 (%) ile ΔiCa^{2+} ($r:0.365$, $p:0.001$), E/A ($r:0.267$, $p:0.021$) ve LVEDD (sol ventrikül diyastol sonu çap) ($r:-0.260$, $p:0.025$) arasında ilişki bulundu. Multivariate analizde SDNN, SDANN ve HRV TAİ değerlerinin belirleyicisi sadece diyabet oldu. Hastalarda diyabetin varlığı bu indekslerle ters ilişkiliydi ($p<0.05$).

Sonuç: Kalp hızı değişkenliği kronik hemodiyaliz hastalarında azalmıştır. Diyabetik üremik hastalarda kalp hızı değişkenliğindeki azalma diyabetik olmayan üremik hastalara göre daha fazladır. HD seansı sırasında diyalizat ile kan arasındaki elektrolit ve bikarbonat geçişlerine bağlı olarak serum elektrolit ve bikarbonat konsantrasyonunda değişiklikler meydana gelmektedir. Ancak bu elektrolit ve bikarbonat değişikliklerinin KHD indeksleri üzerine etkisi görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, ani kardiyak ölüm, hemodiyaliz, üremi, diyabet, elektrolitler, bikarbonat

ASSESSMENT OF HEART RATE VARIABILITY IN HEMODIALYSIS PATIENTS SUMMARY

Objective: Autonomic dysfunction is common in chronic renal failure and relates with hypotension, arrhythmia and increased mortality. Assessment of heart rate variability (HRV) is noninvasive and easy method for evaluation of cardiac autonomic function. HRV is decreased in dialysis patients and decreased HRV is independent risk factor for sudden cardiac death. We aimed to determine the effect of sudden changes in serum electrolyte, bicarbonate concentration and blood pressure on HRV during haemodialysis (HD) session in chronic HD patients.

Patients and method: The study population included 75 HD patients (mean age: 44.5 ± 10.3 , 53% female, 13% diabetic) and 35 healthy volunteers (mean age: 42.44 ± 11.5 , 62% female). Predialysis blood pressure was measured. Ambulatory electrocardiogram was recorded for 24 hours from the beginning of mid-week HD session. HRV indexes were analyzed from 24-hour ECG record. Time-domain HRV indexes [SDNN (standard deviation of all normal NN intervals), SDANN (standard deviation of 5-minute NN intervals), RMSSD (root-mean-square of difference of successive NN intervals), pNN50 (%) (the percentage of N-N intervals >50 ms), HRV TAI (total number of all NN intervals divided by the height of the histogram of all NN intervals)] were calculated from those records. Pre and post HD blood samples were drawn from arterial line to calculate Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , iCa^{2+} and HCO_3^- concentration gradients. Echocardiography was performed one day before HD session. In addition to electrolyte and bicarbonate gradients, age, sex, diabetes mellitus, duration of hemodialysis, antihypertensive use, ultrafiltration rate, left ventricular ejection fraction and mass index and E/A (ratio of transmitral early (E) and late (A) peak filling velocity) were selected as parameters that may relate HRV. Linear regression models were fitted for each HRV index using covariates with $p < 0.10$ in the univariate analysis.

Results:

All indexes were significantly lower in patients than in controls ($p < 0.05$). Detect SDNN and HRV TAI values were lower in diabetic patients than nondiabetics ($p < 0.05$). While K^+ concentration was decreasing, Ca^{2+} and bicarbonate increased significantly during HD. Following correlations were found between HRV indexes and selected parameters: SDNN and HD duration ($r: 0.239$, $p: 0.039$), Hb ($r: 0.247$, $p: 0.032$), E/A ($r: 0.397$, $p: 0.001$), SDANN and E/A ($r: 0.304$, $p: 0.008$), HRV TAI and Hb ($r: 0.284$, $p: 0.014$), E/A ($r: 0.284$, $p: 0.014$), RMSSD and ΔiCa^{2+} ($r: 0.326$, $p: 0.004$), pNN50 (%) and ΔiCa^{2+} ($r: 0.365$, $p: 0.001$), E/A ($r: 0.267$, $p: 0.021$), LVEDD (left ventricular end-diastolic diameter) ($r: -0.260$, $p: 0.025$). HRV indexes did not show any relation with electrolyte and bicarbonate gradients in multivariate linear regression analyses. Diabetes was only predictor for SDNN, SDANN and HRV TAI indexes in multivariate analyses.

Conclusion: Heart rate variability decreased in chronic hemodialysis patients. Decrease in heart rate variability in diabetic uremic patients was higher than in uremic patients without diabetes. Serum electrolyte and bicarbonate concentrations change during HD did not affect heart rate variability.

Key words: Heart rate variability, sudden cardiac death, hemodialysis, uremia, diabetes, electrolytes, bicarbonate.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite belirgin olarak artmıştır (1). Aynı yaş ve cinste normal popülasyonla kıyaslandığında kardiyovasküler ölümlerin KBY' li hastalarda yaklaşık olarak 10-15 kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (2). KBY' de kardiyovasküler hastalık riskindeki artışın temel nedeni bu hastalarda geleneksel risk faktörlerinin (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi) görölme sıklığının yüksek olmasının yanı sıra üremik risk faktörleri adı verilen KBY' ne özel bir takım risk faktörlerinin bulunmasıdır. Üremik risk faktörleri oldukça fazla sayıda olmakla birlikte başlıcaları üremik toksinler, artmış inflamasyon, vasküler kalsifikasyon, oksidatif stres artışı, hipervolemi ve ileri glikolizasyon ürünleridir (3).

Otonom sinir sistemi fonksiyon bozuklukları (disotonomi) son dönem böbrek yetmezlik (SDBY)' li hastaların %50' sinden fazlasında görülür. Kardiyovasküler sistemi ilgilendiren disotonominin diyaliz hipotansiyonu, kronik hipotansiyon, aritmi gelişimi gibi bir takım olumsuz durumların yanı sıra ani kardiyak ölüm ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ani kardiyak ölüm daha öncesinde fatal olabilecek herhangi bir durumu olmayan kişide semptomların başlamasından sonra 1 saat içerisinde görülen beklenmeyen doğal ölümlerdir ve diyaliz hastalarındaki tüm ölümlerin yaklaşık olarak %20-30' undan sorumludur (4). Kardiyak disotonomi teşhisi kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski taşıyan KBY' li hastaların belirlenmesini ve erken tedavinin başlatılmasını sağlayabilir. Kardiyovasküler disotonominin

belirlenmesinde duyarlılığının yüksek olması ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle KHD' nin değerlendirilmesi son yıllarda ön plana çıkmıştır. Kalbin atımları bir saatin işleyişi gibi düzenli aralıklarla gerçekleşmez. Kalbin vuruları arasındaki zaman periyodları değişkendir ve bu değişkenlik kalp hızı değişkenliği olarak bilinir. Kalp atım hızındaki bu değişkenlik sempatik ve parasempatik sistemin vücudun ihtiyaçlarına göre uyum içerisinde çalışmaları ile sağlanır.

KBY' li hastalarda yapılan çalışmalarda azalmış KHD' nin kardiyovasküler mortalite ve ani kardiyak ölüm sıklığında artış ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Koroner arter hastalığı, diyabet ve KBY gibi çeşitli hastalık gruplarında yapılan araştırmalarda KHD' yi belirleyen major parametreler (yaş, anemi, diyabet varlığı, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi gibi) belirlenmiştir. Hemodiyaliz hastalarında hemodiyaliz seansının etkisine bağlı olarak gelişen ani elektrolit, hemodinamik ve asit-baz durumu değişikliklerinin KHD üzerinde oluşturdukları etkilere dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Kullanılan diyalizat içeriğinin bireyselleştirilmemesi nedeniyle oluşan elektrolit, bikarbonat ve hemodinamik durum değişikliklerinin aritmi gelişimi ve ani kardiyak ölüm ile ilişki gösterdiği bilinmektedir.

Bu çalışmanın temel amacı hemodiyaliz günü kaydedilen KHD üzerine etkili faktörlerin belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların kronik, progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir hastalıktır. KBY, böbrek hasarı olsun veya olmasın glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nin en az 3 ay süre ile 60 ml/dk/1,73 m² olması olarak tanımlanmıştır (National Kidney Foundation). Böbrek hasarı ise patolojik anormalliklerin veya hasar göstergelerinin (kan, idrar testleri, böbrek biyopsisi veya görüntüleme çalışmaları gibi) varlığı olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi ise proteinürüdür.

GFH'nin %15' in altına inmesi SDBY olarak adlandırılır. Bu dönemde normal olarak vücuttan böbrek ile atılan sıvı, elektrolit ve toksinlerin birikimi söz konusudur ve üremik sendrom ile sonuçlanır (5). 2008 yılı verilerine göre Türkiye' de renal replasman tedavisi gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 756, insidansı ise milyon nüfus başına 188 olarak saptanmıştır (6). KBY, GFH' ye göre beş evreye ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Kronik böbrek yetmezliği evrelendirmesi

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1.73m²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif GFH azalması	60-89
3	Orta düzeyde GFH azalması	30-59
4	Ağır GFH azalması	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	≤15

2.1.1.ETYOLOJİ

Özellikle son yirmi yılda SDBY' nin insidansında dramatik bir artış olmuştur, bunun yanında KBY' nin etyolojisinde ise rölatif bir değişim olmuştur. Geçmişte KBY' ne götüren en sık sebep glomerülonefritler iken günümüzde sıklıkla altta yatan etyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Etyolojideki bu değişikliğin nedeni glomerülonefritlerin daha efektif tedavisi ve korunması ve özellikle diyabetik ve hipertansif kişilerde mortalitenin azalmış olmasıdır. Yaşlılarda KBY' nin en sık sebebi hipertansiyondur. Bu grup hastalarda renovasküler hastalıklar sebebiyle oluşan kronik renal iskemi diğer patofizyolojik olaylar yanında tanınamayabilir. İlerlemiş KBY' i olan pek çok hastada etyolojik sebep bulunamaz (7). KBY birçok nedenle gelişebilir ve bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Türkiye' de 2007 yılında etyolojide 1. sırayı diabetes mellitus (DM), 2.sırayı hipertansiyon (HT) almaktadır (Tablo 2) (8).

Tablo 2. Türkiye'de mevcut hemodiyaliz hastalarında etyoloji

ETYOLOJİ	HD HASTALARI (%)
DM	26,1
HT	24,4
Kronik glomerülonefrit	9,4
Polikistik böbrek hastalıkları	4,4
Pyelonefrit	4,1
Amiloidoz	2,4
Renal vasküler hastalık	1
Diğer nedenler	7,9
Etyolojisi bilinmeyen	18,4
Bilgi yok	1,8

KBY' nin tedavisi bir takım unsurları içermektedir, bunlar, böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak, fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversibl faktörleri düzeltmek, ilerlemesini durdurmak ya da yavaşlatmak, üremik komplikasyonları önlemek, tedavi ile yaşam süresini ve kalitesini artırmak ve altta yatan hastalığı tedavi etmektir. SDBY' nin tedavisi ise renal replasman yani eksik olanı yerine koyma tedavileri olarak tanımlanan diyaliz ve böbrek transplantasyonudur. Diyaliz, çalışmayan böbreğin yerini tutma görevini tam anlamıyla yerine getiremez. Böbrek transplantasyonu ise, böbreğin tüm fonksiyonlarını yerine getirebilmesi bakımından, hastalığın seçkin tedavi yöntemi olmasına karşın komplikasyon açısından zengindir. Bu olumsuz yönlerine ve eksikliklerine rağmen, her iki yöntem de bugün için, böbrek yetmezliğinin etkin tedavi yöntemleridir. Tedavinin başlıca amacı hastaların hayat süresinin uzatılması olmakla birlikte, aynı zamanda hayat standardının da en iyi düzeyde tutulması olmalıdır. Son yıllarda immünsüpresif ve antimikrobiyal tedavide, infeksiyonların

kontrolü ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler böbrek transplantasyonunu en fazla tercih edilen, en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir. Ancak yeterli sayıda böbrek vericisi bulunmadığından hastaların çoğu diyaliz tedavisine devam etmektedir. Bu durumda diyaliz tedavisi, SDBY hastalarında temel tedavi olma özelliğini sürdürmektedir (9).

2.1.2. DİYALİZ

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Sıvı ve solüt değişiminin difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensibi vardır. Difüzyon, membranın iki yanındaki konsantrasyon farkı nedeniyle solütün konsantrasyonu yüksek olan taraftan düşük olan tarafa hareketidir. Ultrafiltrasyon (UF) ise uygulanan basınç nedeniyle membranın bir yanından diğer yanına sıvı transferidir ve sıvı beraberinde içeriğindeki solütleri de götürdüğünden (konveksiyon) solüt değişimine de katkı sağlanmış olur. Diyaliz tedavisi hemodiyaliz ve periton diyalizi (PD) olmak üzere iki şekilde uygulanır. PD, diyaliz solüsyonunun bir kateter ile peritoneal kaviteye verildiği, periyodik olarak drene edildiği ve yerine taze solüsyonun konulduğu bir diyaliz şeklidir (9).

2.1.3. HEMODİYALİZ

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Temel hedefler üremik toksinlerin uzaklaştırılması ve sıvı dengesinin sağlanmasıdır. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı ve bir membran ile makine kullanılmalıdır (9).

Damara Erişim Yolu

Hemodiyaliz işleminde yeterli kan akımının sağlanması için geçici veya kalıcı kullanıma yönelik bir damara erişim yolu gereklidir. Kronik HD uygulanacak hastalarda en uygun damara erişim yolu, cerrahi yöntemle oluşturulmuş arteriyovenöz (AV) fistüldür. AV fistülün kullanıma hazır hale gelmesi için zamana ihtiyaç vardır, bu nedenle, HD planlanan hastalarda uygun zamanda açılmalıdır. Bununla beraber geçici damara erişim yolları açmak zorunluluğu olduğunda genellikle çift lümenli bir kateter, internal juguler, femoral veya subklavyen vene yerleştirilir. Geçici kateter uygulamalarında ilk tercih edilmesi gereken damar, sağ

internal juguler vendir ve venöz darlık gelişme riski nedeniyle subklavyen venlerin kullanımından kaçınılması önerilir (10).

Diyalizörler

Diyalizör, hemodiyaliz membranı ya da filtre olarak da isimlendirilen bu zar üzerinde ‘por’ denilen mikroskopik delikler su, sodyum, potasyum, üre gibi küçük molekülü maddelerin bir taraftan diğer tarafa geçmesine engel olmazken daha büyük molekülü, protein gibi maddeler, bakteriler veya kan hüceleri, çapları porlardan daha büyük olduğundan bir yandan diğer tarafa geçemezler. En sık kullanılan diyalizör ‘hollow fiber’ tipi diyalizörlerdir. HD işlemi sırasında içi boş lif (‘hollow fiber’) şeklindeki borucukların arasından diyaliz sıvısı, içinden kan, ters yönlerde akar. Diyalizörlerde bulunan membranlar, kuprofan ve sellülöz asetat gibi sellülöz türevleri veya poliakrilonitril ve polisülfan gibi sentetik polimerlerden imal edilirler. Kuprofan ucuz ve en sık kullanılan diyalizörlerden biri ise de hasta kanıyla temas anında kan hücrelerinde daha az reaksiyona yol açtıklarından, başka bir deyişle daha ‘biyouyumlu’ olduklarından sentetik membran tiplerinin kuprofana üstünlükleri vardır (9).

Hemodiyaliz Su Sistemi

Bir HD hastası dört saatlik bir HD seansı boyunca yaklaşık 150 litre diyaliz solüsyonu ve içindeki su ile dolayısıyla suyun kapsadığı her türlü toksik madde ile temas geçer. Bu temas doğrudan kan düzeyinde gerçekleşeceğinden, prensip olarak diyaliz suyu içme suyundan çok daha saf, zararlı maddelerden çok daha fazla arındırılmış olmak zorundadır (9).

Hemodiyaliz Solüsyonu

Diyaliz solüsyonu daha çok hazır konsantre elektrolit solüsyonlarının HD makinesi içinde arıtılmış su ile belli oranlarda karıştırılması yoluyla elde edilir. Diyaliz işleminden sonra hasta kanı ile temas etmiş diyaliz solüsyonu, diyalizat adını alır. Metabolik asidozun düzeltilebilmesi için HD solüsyonları tampon olarak asetat ya da bikarbonat içerirler. Asetatlı konsantre solüsyonlar ucuzdur ancak asetatın kardiyovasküler sistem üzerine muhtemel deprese edici etkisinin olması ve asetatın ancak sağlıklı bir karaciğerin yardımıyla gerekli bikarbonat iyonlarını sağlayabilmesi istenmeyen yanlarıdır. Bikarbonat içeren konsantre solüsyonlar daha fizyolojiktir ve asidozun daha iyi kontrolünü sağlarlar (9).

Hemodiyalizde Antikoagülasyon

Diyalizör ve diyaliz setinden geçen kanın pıhtılaşmasını önlemek amacıyla antikoagülasyona ihtiyaç duyulur. HD' de antikoagülasyon kanamaya yol açmayacak veya artırmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Yüksek kanama riski taşıyan hastalar ve kanama tehlikesinin diyalizör veya setlerde pıhtılaşma sonucu oluşabilecek kan kaybı sorunundan daha önemli olduğu düşünülen, özellikle akut vakalarda antikoagülasyonsuz HD uygulanabilir. Böyle bir durumda kan akım hızı yüksek tutulmaya çalışılır ve sistem serum fizyolojik ile sık yıkanarak her 30 dk' da bir ekstrakorporeal dolaşımda pıhtılaşma olup olmadığı kontrol edilir (9).

2.2. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE MORTALİTE

2.2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği İle Kardiyovasküler Ölüm İlişkisi

Genel popülasyonda olduğu gibi SDBY'li hastalarda ölümün majör nedeni kardiyovasküler hastalık (KVH)'tır. Total mortalitenin yaklaşık %40' ından sorumludur. Yaşam süresi genel popülasyon ile karşılaştırıldığında SDBY'li hastalarda ciddi derecede azalmıştır, total ve kardiyovasküler mortalitenin bu hastalarda 20-30 kat arttığı görülmüştür. Nonfatal kardiyovasküler hastalık riski de 10-30 kat artmıştır (11).

KVH iskemik ve noniskemik olmak üzere ikiye ayrılır. Noniskemik hastalık örnekleri kalp kapak hastalığı ve aritmidir. İskemik KVH, koroner arter hastalığı (KAH), iskemik kardiyomyopati, inme, periferik vasküler hastalık, iskemik nefropati ve renovasküler hastalığı içerir. Ani ölüm de iskemik vasküler hastalığın sık görülen bir sonucudur. İskemik vasküler hastalık genellikle aterotrombozisin bir sonucudur. Lipoprotein retansiyonu ve inflamasyon arteriyel daralmanın erken fazında rol oynar. İnflamasyon tabakasına plak rüptürü ve trombozda dahil olur (12). United States Renal Data System (USRDS) diyaliz hastalarında kardiyak ölümlerin yaklaşık %60 nedeninin bilinmeyen kardiyak arrest ya da aritmiden kaynaklandığını bildirmiştir. HD hastalarında sol ventrikül hipertrofisi (LVH), iskemik myokardiyal fibrozis, hızlı elektrolit değişikliği, artmış volüm yükü ve otonomik fonksiyonlarda bozulma ve bunların hepsi artmış ani kardiyak ölüm riskinden sorumludur (13).

2.2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Geleneksel ve Geleneksel Olmayan Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri

KBY' li hastalarda ateroskleroz hızlanmıştır çünkü aterosklerotik risk faktörleri daha fazladır. Damar duvarında kolesterol birikimi, inflamatuvar hücrelerin göçü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-C) modifikasyonu ve oksidasyonu, artmış serum homosistein düzeyi, vasküler düz kas hücrelerinin aktivasyonu ve migrasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin osteoblast benzeri hücrelere transformasyonu, kalsiyum pirofosfat kristallerinin sekresyonu, fibrozis ve hem içe hem de dışa doğru remodeling gelişimi ateroskleroz patogenezinde rol alan multipl faktörlerdir (14).

Azalmış böbrek fonksiyonları ve kardiyovasküler risk arasındaki açık ilişki total aterosklerotik yük ve azalmış böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkinin sonucudur. İntrarenal aterosklerozis aterosklerozlu hastalarda azalmış renal fonksiyonun yaygın bir nedenidir (15). Polikistik böbrek hastalığı gibi nonaterosklerotik renal hastalıklı hastalarda da KVH riski artmıştır (16). Yaş, dislipidemi, HT, DM, sigara ve sedanter yaşam gibi geleneksel risk faktörleri kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler mortalite oluşumunda önemli rol oynar (17).

Oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, kardiyovasküler kalsifikasyon, inflamasyon, anemi, uyku paterninde bozulma gibi kardiyovasküler riskte rol oynayan üremiye spesifik yeni risk faktörleri vardır. Bu yeni faktörler KBY' li hastalarda aterosklerozun gelişiminde rol oynar (3,18). Framingham çalışmasında ileri KBY' li hastalarda geleneksel risk faktörleri artmış KVH riskinin ancak bir kısmını açıklamıştır (19). Shlipak ve ark. KBY' li hastalarda geleneksel risk faktörlerinin geleneksel olmayan risk faktörlerinden daha güçlü bir şekilde kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (17). SDBY' li hastalarda risk faktörleri ve klinik sonuçları arasında anormal bir ilişki vardır. Örneğin beden kitle indeksi (BKİ) ve serum kolesterol düzeyleri daha yüksek olan diyaliz hastalarında kardiyovasküler morbidite ve mortalite daha düşüktür. Aynı zamanda kan basıncı, serum homosistein, serum PTH, serum kreatin ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişki genel popülasyon ile karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında tersinedir (20). İleri KBY' de persistan inflamasyon ve protein enerji malnütrisyonunun yaygın görülmesi bu hasta popülasyonunda geleneksel risk faktörleri ve kardiyovasküler sonuçları arasındaki bu paradoksal ilişkiden sorumludur (21).

2.2.2.1. Diyabet ve Kronik Böbrek Yetmezliği

KBY vakalarının % 40' ından, SDBY vakalarının % 45' inden diyabet sorumludur (22). Diyabetik KBY' li hastalarda, KBY' li diğer hastalara göre iskemik kalp hastalığı ve periferik vasküler hastalık gibi kardiyovasküler komorbid durumların insidansı daha yüksektir (23). Proteinüri, endotel disfonksiyonunu yansıtır ve kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk göstergesidir. Diyabetik hastalarda proteinürinin başlamasıyla mortalite artmaya başlar. Bu hastalarda vasküler riski azaltmak için diyabetin iyi kontrol edilmesi gerekir. Diyabetik hastalarda bazı girişimler normoalbuminüriden mikroalbuminüriye geçişi azaltır, mikroalbuminüriye hastalarda diyabetik nefropatinin başlamasını geciktirir ve diyabetik nefropatinin progresyonunu geciktirir. Bütün bunların hepsi renin-anjiyotensin sistem (RAS) blokajı ile gerçekleşir (24). Ancak diyabetik nefropati yerleşmiş hastalarda RAS blokajı yapan ajanların kullanımının bütün kardiyovasküler riski değiştirmedığı görülmüştür, bu nedenle diyabetik hastalarda böbrek hasarını önlemek ve kardiyovasküler sonuçları etkilemek için tedaviye erkenden başlamak gerekir (25).

2.2.2.2. Hipertansiyon ve Kronik Böbrek Yetmezliği

HT, modifiye edilebilir bir risk faktörüdür ve KBY' li hastalarda KVH' lar için önemi giderek artmaktadır. Böbrek hasarının ilerlemesiyle glomerüller skleroza cevap olarak gelişen RAS aktivasyonu, interstisyel hastalıkta artmış volüm yükü ve artmış arteriyel duvar gerilimi hipertansiyona katkıda bulunur. Esansiyel HT' nin kendisi de renal vasküler yatakta mikrovasküler hasara yol açarak böbrek hasarı yapar böylece RAS aktivasyonu, esansiyel HT egzajere olur. HT, sodyumun filtrasyon fraksiyonunu arttırarak renal fizyolojik fonksiyonlarda değişiklik yapar ve hipertansif hastalarda renovasküler direnci artırır (26).

Kötü kontrollü HT, hem kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini artırır hem de böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı artırır. Bu kısır döngü böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ile kırılır, daha sonra bu durum HT' a katkıda bulunur. KBY' li hastaların çoğu hipertansiftir, KBY' nin ciddiyeti arttıkça prevalansı da artar. GFR < 30 ml/dk olan hastaların % 90' ı hipertansiftir (27). KBY' nin ilerlemesi ile kan basıncındaki fizyolojik nokturnal düşme kaybı da giderek artmaktadır, bu durum LVH' nin bir göstergesidir (28).

Çalışmalar HT' nun tedavisiyle KBY' nin progresyonunda anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Özellikle RAS blokajı yapan anjiotensin converting enzim inhibitörü (ACEİ)/anjiotensin reseptör blokör (ARB)' ler, hem proteinürik hem de nonproteinürik KBY' de, kan basıncında aynı düzeyde düşme yapan diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında, KBY' nin progresyon hızındaki azalmanın ACEİ/ARB' lerle daha fazla olduğu görülmüştür (29). " British Renal Association" kılavuzları KBY' de hedef kan basıncının < 130/80 mmHg, proteinürik böbrek hastalarında ise < 125/75 mmHg olmasını önermektedir (30).

2.2.2.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Sol Ventrikül Hipertrofisi

Renal replasman tedavisi alan hastalarda LVH, KVH' lar için bağımsız bir risk faktörüdür ve mortalitenin yaklaşık % 45' inden sorumludur. Böbrek bozukluğunun erken evrelerinde bile LVH prevalansı genel popülasyondan daha yüksektir. Levin' in renal yetmezliği olan hastalarda yaptığı prospektif ekokardiyografi çalışmasında, kreatin klirensi 50 ml/dk üzerinde olan hastalarda % 27 oranında, 25-50 ml/dk olan hastalarda % 31 oranında, < 25 ml/dk olanlarda ise % 45 oranında LVH bulunmuştur. Bu çalışmada sistolik hipertansiyon ve anemi, LVH' nin majör göstergeleri olarak saptandı (31).

Böbrek yetmezliğinde artmış basınç ve volüm yükü nedeniyle kardiyomyopati gelişir. Artmış basınç hipertansiyondan, arteryel gerginlikten ve vasküler kalsifikasyondan kaynaklanmakta olup konsantrik LVH' ye yol açar. Volüm yükü, artmış su ve tuz tutulumundan ve sol ventrikül dilatasyonundan kaynaklanır fakat anemi ventrikül dilatasyonuna katkıda bulunan diğer bir faktördür. Sol ventrikülün hem sistolik disfonksiyonu hem de diyastolik disfonksiyonu kardiyomyopatiyle sonuçlanır. KBY' li hastalarda aneminin düzeltilmesi ve HT' nun sıkı bir şekilde kontrolü LVH' yi yavaşlatabilir (32).

Diyalize yeni başlayan hastalarda yapılan ekokardiyografik çalışmalarda hastaların % 15' inde ciddi sistolik disfonksiyon (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV EF) < %25), % 74' ünde LVH ve % 32' sinde sol ventrikül dilatasyonu görülmüştür (33). Bu sol ventrikül anormallikleri diyalize başlayan hastalarda prognozu direkt etkiler. Bu bulgular ışığında konjestif kalp yetmezliği olan diyaliz hastalarında artmış volüm yükü ve HT, kalp yetmezliğini daha da artırır. Görüntüleme teknikleri

ekokardiyografi (EKO)' ye üstündür. Kardiyak magnetic rezonans görüntüleme üremik kardiyomyopatiyi saptamada yeni bir yöntemdir (34).

2.2.2.4. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik oksidatif stresle sonuçlanır. Bu durum ya glutasyon, askorbat veya alfa-tokoferol gibi antioksidanların eksikliğinden ya da peroksinitrit, hipoklorik asit veya süperoksit anyonları gibi reaktif oksijen türlerinin artmasından kaynaklanır (35). Hafif ve orta dereceli KBY ve SDBY' li hastalarda, F2-isoprostanlar, glikolizasyon son ürünleri, malonildialdehid ve okside LDL-kolesterol (LDL-C) gibi oksidatif stres markerlerinin düzeyi artmıştır (36). LDL-C' nin oksidatif modifikasyonu aterosklerozun başlangıcında anahtar bir adımdır. Birçok çalışmada farklı oksidatif stres markerleri ile GFH arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca oksidatif streste artma derecesi ile diyaliz tedavi süresinin uzunluğuyla da ilişki olduğu gösterilmiştir. Hafif dereceli KBY' de bu artmış oksidatif stres muhtemelen NADPH oksidaz aktivitesi gibi reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artışa bağlıdır (37). Bununla birlikte antioksidan savunma sisteminde eksiklik ise hala tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon gibi antioksidanların intrasellüler düzeyde ya da plazmada azaldığı gösterilmiştir ancak başka çalışmalarda total antioksidan kapasitede hiçbir azalma görülmemiştir (38).

2.2.2.5. İnflamasyon

Birçok çalışmada KBY ve c-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör α (TNF-alfa), fibrinojen gibi farklı inflamasyon markerleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu süreçte anahtar mediatörlerin oluşumunu sağlayan lökositlerdir (36). İnflamatuar markerler böbrek fonksiyonlarında bozulmanın bir göstergesi olduğu gibi persistan inflamasyon aynı zamanda böbrek fonksiyonlarında başka bozuklukların gelişimi için bir risk faktörüdür. CRP böbreklerde lokal olarak nitrik oksit (NO) üretimini azaltır ve monositlerin köpük hücrelere dönüşümüne neden olur. Yükselmiş CRP, IL-6 ve fibrinojenin KBY' li hastalarda kardiyovasküler sonuçlar için bağımsız göstergeleri olduğu görülmüştür (39). KBY' de inflamasyonun artmış prevalansına katkıda bulunan kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, reaktif oksijen türlerinin bu duruma potansiyel katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres, inflamatuvar medyatör gen ekspresyonunu

düzenleyen NF-KB gibi transkriptör faktörleri aktive edebilir. Antioksidanların varlığında reaktif oksijen türleri tarafından NF-KB' nin aktivasyonu önlenir ve azalmış glutatyon tüketimi NF-KB' nin aktivasyonunu kolaylaştırır (40).

Hem diyaliz ilişkili hem de diyaliz ilişkisiz faktörler KBY' li hastalarda inflamasyon prevalansındaki artışa katkıda bulunur. Clamidya pnömonia ile kronik enfeksiyonlar, peridontitis, HD hastalarında biofilm formasyonu, trunkal obezite ve artmış volüm yükü bu süreçte suçlanan faktörlerdir. Ayrıca inflamatuvar cevaptaki genetik farklılık da bireyler arasındaki inflamasyon prevalansındaki farklılığın bir nedenidir (39).

2.2.2.6. Endotelyal Disfonksiyon

Endotelyal disfonksiyon, NO' nun azalmış biyoyararlanımını yansıtır, aterosklerozun yapısal değişikliklerinin başında gelir ve aterosklerozun klinik bir göstergesidir (41). KBY' de L-arjininin metilasyonu ile oluşan asimetric dimetilarjinin (ADMA) düzeyleri artmıştır. ADMA' nın endotel bağımlı NO biyoyararlanımını azalttığı ve yüksek ADMA konsantrasyonlarının KBY' li hastalarda artmış karotid intima media kalınlığı ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu bilinir. Ravani ve ark. ADMA' nın KBY' nin progresyonunda bağımsız bir marker olduğunu göstermişlerdir (42). Statinler, vitamin E ve homosistein düşürücü tedavilerle plazma ADMA düzeyinin uygunsuz sonuçlarını azaltmak amaçlanır. KBY' li hastalara hem soy protein hem de alfa-lipoik asit verildikten sonra plazma ADMA düzeyinin azaltılmasıyla endotelyal fonksiyonlarda iyileşmenin bağlantılı olduğu görülmüştür (43).

Renal hastalıkta albüminüriye yol açan patofizyolojik mekanizma komplekstir. Albüminüri, endotelyal permeabilitedeki artışı ya da endotelyal disfonksiyonu yansıtır. Albüminüri ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki, bozulmuş böbrek fonksiyonları ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiden bağımsızdır. Ayrıca albüminüri böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın çok güçlü bir göstergesidir, bununla birlikte inflamasyon, fibrinolizis anormallikleri ve dislipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri de hem albüminüri hem de endotelyal disfonksiyonla güçlü bir şekilde ilişkilidir (43).

Erken evre KBY' de düşük dereceli albüminüri ve GFH, artmış KVH patofizyolojisinde rol oynar. HUNT II çalışmasında hem GFH hem de albüminürideki hafif değişikliklerin artmış KVH ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür (44). Stam ve ark. GFH' daki her 5 ml/dk/1,73 m² azalmanın

kardiyovasküler ölüm riskinde % 22 artışa neden olduğunu ve bu artışın çoğundan albüminürinin sorumlu olduğunu göstermişlerdir (45). Rodondi ve ark. albüminürinin aterosklerozla ilişkisinin GFH'den daha güçlü olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak erken evre KBY' de albümin atılımındaki artışın GFH' deki küçük bir azalmadan daha önemli olduğu görülmüştür (46).

ACEİ/ARB' lerle RAS blokajı albüminüriyi azaltmada en önemli faktördür. PREVEND çalışmasında, hipertansiyonsuz ve albüminürlü hastalara ACEİ verilmesi ile albüminüride ve kardiyovasküler mortalitede azalma olduğu ve bu iyileşmenin kan basıncındaki düşüşle ilişkili olduğu görülmüştür (47).

Endotelial hasara cevap olarak endotelial progenitör hücreler (EPC) kemik iliğinden mobilize olur. KBY' de EPC' nin migratör aktivitesi bozulmuştur ve dolaşımda sayısı azalmıştır, bu da aterosklerozun progresyonunda rol oynar. KAH' lı hastalarda düşük düzeyli EPC, kardiyovasküler hastalığın ve ölümün bir göstergesidir (48).

2.2.2.7. Anemi

Anemi, KBY' de sıklıkla görülür. Evre 4 KBY' de yaklaşık % 50 oranında görülürken Evre 5 KBY' li hastaların hemen hepsinde görülmektedir. Anemi KBY' li hastalarda kötü yaşam kalitesine, hospitalizasyona ve mortaliteye katkıda bulunur. Anemi oksijenin azalmış kullanımıyla ilişkilidir, immün cevabı azaltır ve kognitif fonksiyonları bozar, LVH, anjina ve konjestif kalp yetmezliği ile de ilişkilidir (49).

Aneminin ciddiyeti hem KBY' nin nedenine hem de GFH' nin derecesine bağlıdır. Aneminin primer nedeni eritropoetin (EPO) üretimindeki yetersizliktir. Üremi ve hiperparatiroidi nedeniyle eritrosit yaşam süresinin kısalması ve demir eksikliği, anemi gelişimine katkıda bulunan sekonder nedenlerdendir (50).

Kronik hastalık anemisi kronik inflamatuvar hastalıkların sonucunda gelişir. KBY' de inflamatuvar cevap, hepcidin ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler artmıştır. Tüm EPO sinyalleri ve demir depolarının mobilizasyonu için EPO ile eritropoezin uyarılması gerekir. Hecpidin, demirin plazma transferrinine taşınmasını inhibe eder. Hecpidinin artmış sentezi barsaklarda demir absorpsiyonunu inhibe eder ve makrofajlarda demir birikimine neden olarak eritropoez için demir kullanımının kısıtlanmasına yol açar. Ayrıca hepcidin, eritroid progenitörlerinin proliferasyonu ve yaşamı üzerine direkt inhibitör etki yaparak EPO direncine katkıda bulunur. KBY' li hastalarda ve HD hastalarında hepcidin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu

görülmüştür (51). Yapılan çalışmalarda EPO kullanımı ile hemoglobin normalizasyonunun yararlı ve önemli olduğu fakat hemoglobin normalizasyonunun aynı zamanda kötü sonuçlarla ilişkili olabildiği görülmüştür. Hemoglobin normalizasyonu ile artmış mortaliteden sorumlu mekanizma net olmamakla birlikte, artmış tromboz eğilimi, kan basıncı yüksekliği ve vazoaktif faktör üretiminin bozulmuş olması bu olayda rol oynayabilen faktörler olarak suçlanmaktadır (52). Yine de artmış mortalite ile yüksek hemoglobin hedefleri arasında ilişki olup olmadığı net değildir. CHOIR çalışmasında ulaşılan hemoglobin düzeyinden ziyade kullanılan EPO dozu üzerine odaklanılmıştır (53). Özetle, anemi ve EPO direncinin, artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkisi açıktır.

2.2.2.8. Kardiyovasküler Kalsifikasyon

Hiperfosfatemi, hiperparatiroidi ve KVH arasında güçlü bir ilişki olduğu tanımlanmıştır. Artmış KVH artmış vasküler kalsifikasyon nedeniyledir ve bunun kanıtı ise KBY' li hastalarda kalsiyum ve fosfatın optimal tedavisi ile kardiyovasküler riskin azalmış olmasıdır. Ayrıca KBY' li hastalarda fosfor düzeyleri kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir. PTH ve vitamin D, plazma fosfat düzeylerini ayarlama da önemli bir rol oynar. Fibroblast growth faktör 23 (FGF-23) sistemik fosfat dengesinde önemli bir regülatör olarak saptanmıştır. FGF-23, kemikteki osteositlerden ve kemik iliğindeki venöz sinüzoidlerin endotel hücrelerinden eksprese edilen 32 kDa ağırlığında bir proteindir. FGF-23 fizyolojik şartlarda fosfatüriyi kolaylaştırır ve 1-alfa hidroksilazı inhibe ederek 1,25 dihidroksivitamin D düzeyinde azalmaya yol açar. FGF-23' ün aşırı ekspresyonu plazma fosfat konsantrasyonunu azaltır, renal fosfat-sodyum kotransportunu azaltarak fosfatüriye yol açar. KBY' de fosfat dengesi değişmiştir ve bu hastalarda FGF-23 düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Ancak KBY' de sağlam nefron sayısı azaldığından FGF-23 düzeyi yüksek olmasına rağmen net fosfat atılımında yetersizlik vardır. Bu yüksek fosfat düzeyleri 1,25 dihidroksivitamin D düzeyindeki azalmayla da ilişkilidir (54). Fliser ve ark. KBY' nin progresyonu ile artmış FGF-23 konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Kalsiyum fosfat üretimi ve PTH gibi diğer faktörler de bu hastalarda renal yetmezliğin progresyonuyla ilişkilidir (55). Vasküler kalsifikasyonda genetik patern de önemlidir. Fetuin-A, vasküler kalsifikasyonu inhibe eder ve diyaliz hastalarında koroner arter kalsifikasyonu ile ters ilişkilidir. Fetuin-A' daki genetik

varyasyonlar KBY' li hastalarda görülen değişken vasküler kalsifikasyonları açıklayabilir (56).

2.2.2.9. Sirkadiyen Ritimde Bozukluk

Sirkadiyen ritim 24 saatlik peryod boyunca bütün vücut fonksiyonlarındaki değişimdir. Bu sirkadiyen ritimden bazıları KBY' li hastalarda bozulmuştur. Örneğin uyku bozukluğu SDBY' li hastalarda genel popülasyona göre daha fazla görülür (57). Uyku bozukluğu bu hastalarda genel sağlığı ve yaşam kalitesi üzerine majör etkili bir problemdir. Uyku bozukluğunun birçok nedeni vardır. Uyku apnesi ve/veya huzursuz bacak, diyaliz tedavisi ya da renal hastalığın patogenezi uyku bozukluğu yapan nedenlerdendir.

KBY' de uyku-uyanıklık sirkadiyen ritmindeki bozukluk için anahtar mekanizma pineal hormon olan melatoninin sirkadiyen ritminde bozukluk olmasıdır. Böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla nokturnal melatonin artışı azalır ve HD hastalarında tüm gün boyunca yoktur. HD hastalarına dışarıdan melatonin verilmesi, uyku parametrelerinde ve melatonin ritminde anlamlı iyileşmelere yol açar (58). Uyku-uyanıklık ritmindeki bu düzelmenin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkisi vardır. Bu olumlu etkilerden biri melatoninin antioksidatif özellik göstermesidir, diğeri ise nokturnal melatonin artışının olmaması nedeniyle kan basıncındaki düşüşün olmamasının melatonin verilmesiyle hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında düşme görülmesidir (59).

2.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Kalp hızı değişkenliği (KHD), RR intervallerindeki peryodik varyasyon olarak ölçülen kalp hızındaki atımdan atıma değişikliklerdir ve sinoatrial (SA) düzeyde sempatovagal dengeyi değerlendiren basit ve noninvaziv bir metoddur (60). Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi, alışılmış ve beklenen bir özelliktir. Hem temel kalp hızı hem de kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonüs değişiklikleridir. Parasempatik (vagal) uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır. İstirahatte kalbin otonomik kontrolü, parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. Bu sisteme sürekli olarak uyarı gönderen bir bileşen, solunumdur. Solunumun kalp hızı üzerindeki etkisi, hemen tümüyle vagal

uyarılardaki değişiklikler üzerinden olur. Sonuçta solunumsal sinüs aritmisi ortaya çıkar. Kalp hızında, fiziksel veya ruhsal stresler, egzersiz ve metabolik değişikliklere yanıt olarak, daha yavaş ve daha az kestirilebilir değişiklikler ortaya çıkar. Kalbin otonomik kontrolü, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge tarafından sağlanmaktadır. Birçok hastalıkta bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonomik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu da ölümcül ritim bozukluklarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır (61). Kardiyak otonomik fonksiyonları belirlemede pek çok test kullanılabilir. Solunum, ortostatik değişim ve valsava manevrasına kan basıncı cevabı, el sıkma, mental aritmetik ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevabı bu amaçla kullanılan klasik testlerdendir. Klasik testler, otonomik fonksiyonları belirlemede yetersiz kalmaktadır (62). KHD, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren, yeni kullanıma giren otonomik bir testtir.

2.3.1. KHD Ölçüm Yöntemleri ve İndeksleri

KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli yüzey elektrokardiyogram (EKG) kayıtlarından yapılmaktadır. Normalde SA uyarıyı yansıtan P dalgaları olmasına rağmen KHD ölçümünde R dalgaları kullanılmaktadır. Bunun nedeni günümüzdeki holter cihazlarının kayıt esnasında R dalgalarını daha kolay tanımları, buna karşın P dalgalarını tanımda yetersiz kalmalarıdır (63). Modern holter cihazları her ne kadar karmaşık olsa da analiz öncesinde kayıtların yeterli kalitede olup olmadığı şu özelliklere bakılarak mutlaka kontrol edilmelidir.

- Kayıt en az 100.000 atımı içermelidir
- Kayıt hem gündüzü hem de geceyi kapsamalıdır
- Holter cihazı ektojik atım öncesindeki ve sonrasındaki R dalgalarını tanımadığı için kayıttaki ektojik vuruların tüm atımların %20' sini geçmemesi gereklidir (64). EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar aracılığıyla istatistiksel metodlarla birlikte KHD indeksleri hesaplanabilmektedir. KHD, elektrokardiyografik monitörizasyonla zaman ve frekans bağımlı olmak üzere iki yöntemle ölçülür (63).

2.3.1.1. Zaman Bağımlı Ölçümler (Time Domain Metod)

En basit ölçüm, zaman bağımlı olan yöntemdir. 24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin ölçüm esasına dayanmaktadır. SA noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller (N-N veya R-R intervali)

değerlendirilir. Bunlardan NN intervallerinden direkt olarak hesaplananlar (SDNN, SDANN, SDNN indeks, Trianguler index) ve NN intervallerinin farklarından hesaplananlar (RMSSD, pNN50) günümüzde en sık kullanılan parametrelerdir. NN intervallerinden direkt olarak hesaplanan indeksler solunum, tilt ve valsalva manevrasına bağlı olarak değiştiğinden, bunlara bağlı olarak oluşan kalp hızı varyasyonları bu indeksler kullanılarak değerlendirilebilir. NN intervallerinin farkından hesaplanan indeksler ise vagal yoldan düzenlenen otonom tonusdeki değişiklikleri yansıtırlar (65). Bu indekslerin kısaltmalarının açıklaması aşağıda gösterilmiştir. En basit değişken NN intervallerinin standart deviasyonu (SDNN)' nun hesaplanmasıdır.

SDNN, kayıt süresindeki tüm NN aralıklarının standart sapmasıdır. Pratikte farklı sürelerde alınan kayıtlardaki SDNN ölçümlerini karşılaştırmak uygun değildir. Kısa süreli 5 dakikalık ve uzun dönem 24 saatlik kayıtlar uygun seçeneklerdir. SDNN' nin doğruluğu ektopik atımlardan, artefaktlardan ve kaçak atımlardan etkilenebilir. Bu nedenle verilerin en az 18 saat incelenmesi gerekir. SDNN ve bunun varyasyonları OSS' nin sempatik yolunun varlığını gösterir. RMSSD, NN50 ve pNN50 (%) parasempatik yolun varlığında normal sinüs ritmini ve atrioventriküler nodun varlığını gösterir (66).

SDANN, kısa süreli (genellikle 5 dakikalık) kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapmasıdır. 5 dakikalık döngülerde kalp hızı değişikliklerini tahmin eder.

SDNN indeks, 5 dakikalık kayıtlarda tüm NN aralıklarının standart sapmasıdır. Kalp yetmezliğindeki risk tabakalandırılmasında KHD indeksleri içerisinde en çok faydalı olan indekstir.

RMSSD, 24 saatlik kayıta ardışık NN intervalleri arasındaki farkın kareköküdür.

NN50, 50 ms' den uzun süreli ardışık NN intervalleri arasındaki farktır.

pNN50 (%), 24 saat boyunca aralarında 50 ms' den daha fazla fark olan ardışık NN sayısının yüzdesidir.

HRV TAİ (Heart rate variability (kalp hızı değişkenliği) triangüler indeks), kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının (toplam kalp atım sayısı) mod uzunluğundaki maksimum NN aralık (ilgili moddaki toplam kalp atım sayısı) sayısına bölünmesiyle elde edilir. KHD' nin tüm bileşenleri hakkında bilgi verir.

Trianguler indeksin < 15 olması şiddetli deprese, < 20 orta derecede deprese olarak yorumlanabilir (63).

En sık kullanılan zaman bağımlı analiz ölçümleri Tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 3. KHD' nin zaman bağımlı ölçümünde değerlendirilen indeksleri

Parametre	Birim	Tanım
SDNN	ms	Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDANN	ms	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
SDNN indeksi	ms	5 dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
RMSSD	ms	Komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü
NN50		24 saatlik kayıta arasında 50 msn'den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı
pNN50	%	NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı
Triangüler indeks		Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

NN: Normal-Normal, ms: milisaniye

2.3.1.2. Frekans Bağımlı Ölçümler (Frekans Domain Metod)

Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi elde edilir. Güç spektral yoğunluk (-power spectral density = PSD-) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. 2 ile 5 dakikalık kısa süreli kayıtlardan çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) olmak üzere üç ana spektral bileşen hesaplanabilmektedir. Uzun süreli kayıtlardan ise spektral analiz ile 24 saatlik periyottaki NN aralıkları analiz edilmektedir. Uzun süreli kayıtlardan VLF, LF ve HF bileşenleri yanında ultra düşük frekanslı (ULF) bileşen de hesaplanabilmektedir (67). Bu frekans bandları ve özellikleri Tablo 4' de özetlenmiştir. PSD' yi hesaplamak için parametrik ve nonparametrik olmak üzere 2 metod kullanılmaktadır. Parametrik olmayan metod kullanılan algoritmin basitliği ve işlemin hızlı olması nedeni ile tercih edilir.

Tablo 4. KHD'nin frekans bağımlı ölçümünde değerlendirilen indeksleri

Değişken	Birim	Tanım	Frekans aralığı
Total power (TP)	ms ²	Tüm NN intervallerinin varyansı	≤ 0,4 Hz
ULF	ms ²	Ultra düşük frekans aralığındaki güç	≤ 0,0333 Hz
VLF	ms ²	Çok düşük frekans aralığındaki güç	≤ 0,04 Hz
LF	ms ²	Düşük frekans aralığındaki güç	0,04-0,15 Hz
HF	ms ²	Yüksek frekans aralığındaki güç	0,15-0,4 Hz
LF/HF		LF(ms ²)/HF(ms ²)	

ms: milisaniye

Bu frekans bandlarından en sık LF, HF, LF/HF kullanılır. Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF bileşenleri total gücün %5' ini oluşturmaktadır. ULF ve VLF total gücün %95' ini oluşturmasına rağmen bunların fizyolojik etkileri tam bilinmediğinden kullanımları kısıtlıdır. Bununla birlikte VLF' nin vazomotor tonusun termoregülasyonundan etkilendiği düşünülür. LF, baroreseptör refleksi tarafından etkilenir ve sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. HF parasempatik tonusu yansıtır. LF/HF kardiyak sempatovagal dengenin yani otonomik durumun en önemli göstergesidir (66). Düşük LF/HF oranı artmış vagal aktivasyonun ölçütü olarak değerlendirilir. LF ve HF resiprokal dalgalanmaları olan sirkadiyen bir patern gösterirler. Gündüzleri LF, geceleri HF yükselir. Sağlıklı bireylerde LF, 90 derece tilt, ayakta durma, mental stres, orta derecede egzersiz, koronerlerin oklüzyonu, karotislerin oklüzyonu ile artar. HF ise respirasyon, yüze soğuk uygulanması ve rotasyonel stimulus ile artar. Normal şartlar altında, düşük KHD' li insanlarda dahi, gece saatlerinde ve gündüz uykusu esnasında HF bandında belirgin bir pik görülür. Gece uykusu esnasında bu pikin görülmemesi KHD' nin anormal olduğunu, solunumun kötü olduğunu veya hastanın uykusunun kalitesiz olduğunu göstermektedir (64).

KHD ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından, çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden, bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır (68). Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bunlar, genel KHD' yi yansıtan SDNN ve Triangular indeks, uzun dönem komponentleri belirten SDANN ve kısa

dönem komponentleri belirten RMSSD' dir. Ancak diğer zaman bağımlı KHD indekslerinden SDNN indeks ve pNN50 (%) sık kullanılmakla beraber bu parametreler için önerilen tam bir standardizasyon yoktur (68). Zaman bağımlı indeksler ile frekans bağımlı indekslerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu görülmüştür (Tablo 5) (69).

Tablo 5. Birbirleriyle korele olan zaman ve frekans bağımlı indeksler

SDNN	Total güç
SDANN	ULF
SDNN İndex	VLF
RMSSD, pNN50 (%)	HF
SDNN	SDANN, Triangüler indeks
RMSSD	pNN50 (%)

Kalp hızı değişkenliği analizi seçilmiş hasta popülasyonlarında mortalite riskini belirlemede ve otonomik uyarımlara sinoatriyal yanıtları değerlendirmede oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır.

Azalmış KHD' nin klinik önemi 2 hasta grubunda ispat edilmiştir:

- 1) Akut myokard infarktüsü sonrası risk belirlemede (70)
- 2) Diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak (69)

KHD' de azalma, sempatik tonus artışı ve vagal tonus azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmi artışı ile ilişkilidir. Bu indekslerin azalmasının myokard infarktüsü sonrasında ve kalp yetmezliğinde prognostik önemi mevcuttur (71,72). Akut myokard infarktüs (Mİ)' lü olgularda KHD mortalite ve aritmik komplikasyonların güçlü bir prediktörüdür. Bu prediktif değer risk belirleyici diğer faktörlerden (yaş, deprese sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, artmış ventriküler ektopi ve geç potansiyel pozitifliği) tamamen bağımsızdır. Tüm mortalite değerlendirildiğinde KHD' nin prediktif değeri sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile

aynı, aritmik olaylar açısından ise ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğünden yüksektir. Diğer risk belirleyicilerle birlikte değerlendirildiğinde KHD' nin prediktif değeri artmaktadır. İnfarktüs sonrasında KHD' nin azalmasının nedeni tam bilinmemektedir. Akut Mİ olgularında tüm KHD parametreleri fazlasıyla çalışılmıştır. Bu çalışmaların sayısı fazla olmasına rağmen "cut-off" değerleri optimize edilmediğinden ulaşılan sonuçlarda prediktif değer açısından fark olmakla birlikte hepsinde KHD güçlü bir mortalite belirleyicisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Akut Mİ geçiren olgularda 24 saatlik ölçüm yapılması önerilmektedir. Kayıt süresi uzadıkça KHD' nin prediktif değeri artmaktadır. Akut Mİ sonrası 6-12 ay arasında KHD normale yaklaşmaktadır. KHD' nin normale doğru yaklaşma hızı da Mİ sonrası uzun dönem risk ile ilişkili bulunmuştur (68). "Multicentre Post-Infarction Program" (MPIP) çalışmasında, akut Mİ' den sonra hayatta kalan 800'ü aşkın hastanın SDNN parametreleri değerlendirilmiştir. İzlem sırasında, SDNN<50 ms olan hastalarda AKÖ riskinin, SDNN>100 ms olanlara göre 5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (71). Quintana ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da Mİ geçiren bireylerde azalmış KHD' nin, mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (73).

Hipertansif hastalarda da bu KHD indekslerinin azaldığı gösterilmiştir. Özellikle düşük frekans bandında artış görülür. Ancak bunun sonlanımı öngörmedeki değeri gösterilememiştir. Hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncının düşürülmesi ile KHD indekslerinde düzelme olmaktadır (74). Özellikle β blokerler ve ACEİ' nin KHD' yi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (75,76).

Kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu, DM' nin erken ve sık görülen bir komplikasyonudur ve DM' li hastaların bir kısmında ilk tanı konulduğu anda otonomik disfonksiyon mevcuttur (77). Kardiyak otonomik nöropatinin sessiz iskemi, myokard infarktüsü ve yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilere neden olduğu düşünülmektedir (78). KHD diyabetik otonom nöropatinin subklinik dönemde saptanmasını sağlar. Diyabetik otonom nöropatide KHD' nin zaman bağımlı ölçümlerinde azalma olmaktadır. LF ve HF azalır ancak LF/HF oranı değişmez ve ayağa kalkma ile LF artırılamaz, bu da baroreseptör sensitivitesinin azaldığını veya bozulmuş sempatik yanıtı göstermektedir. Diyabetik olgulardaki bu değişiklikler negatif prognostik değer taşımaktadır (68,79).

Özetle, KHD kalbin otonom düzenlenmesini belirlemede önemli bir gereçtir. KHD' nin yerleşmiş klinik kullanımı şu an için Mİ sonrası riskin değerlendirilmesi ve diyabetik nöropatinin erken tanısı ile sınırlıdır. KHD' de global bir azalma akut infarktüs sonrası olgularda kardiyak ve özellikle de aritmiye bağlı mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Ayrıca sempatovagal etyoloji öne sürülen çeşitli hastalıkların (uzun QT sendromu vb), otonomik fonksiyonlarda bozuklukla seyreden bazı primer nörolojik hastalıkların (parkinson hastalığı, multiple skleroz, Guillain Barre sendromu vb) ve sekonder otonomik disfonksiyonların (diyabet, alkolizm, spinal kordon yaralanmaları vb) erken tanısında, progresyon ve tedavisinin etkinliğini değerlendirmede KHD' den faydalanılabileceği düşünülmektedir (68).

2.4. SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Diyaliz teknolojisindeki ilerlemelere rağmen SDBY' li hastalarda mortalite hala yüksektir. Aynı yaş ve cinsteki normal popülasyona göre 10-15 kat daha fazla görülür ve ölümlerin yaklaşık yarısı kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır (80). KAH, kalp yetmezliği ve aritmi ya da hiperkalemiye bağlı ani ölüm SDBY' li hastalarda kardiyovasküler ölümlerin majör nedenleridir (81). Bu hastalarda 5 yıllık mortalite yaklaşık % 80' dir ve bunun önemli kısmını (% 18-25) ani ölümler oluşturur (82). KHD' deki bozulma ani kardiyak ölümün noniskemik katkısı olan faktörlerin daha iyi anlaşılmasını sağlar ve SDBY hastalarında prognostik bir araçtır (83). Ciddi ventriküler aritmi ani kardiyak ölümlerin majör nedenidir ve kardiyak aritmi diyaliz boyunca hastalarda çok sık görülür. Ventriküler prematür kompleks hastaların % 76-100' ünde oluşur, bunların da % 13-36' sını kompleks ventriküler aritmiler oluşturur (84). Aynı zamanda supraventriküler aritmiler de sıktır ve SDBY' li hastaların % 20-88' inde gözlenmiştir. En sık görülen supraventriküler aritmi ise atrial fibrilasyondur (85). SDBY' li hastalarda birçok faktör aritminin artmış prevalansının nedeni olarak bilinmektedir. Bunlar arasında KAH, kalp yetmezliği, LVH, sol ventriküler sistolik ve diyastolik disfonksiyon, HT, DM, renal replasman tedavisinin süresi, artmış volüm yükü, üremik toksinler ve sessiz iskemi yer alır (86).

Azalmış KHD kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve sağlıklı popülasyonda artmış mortalite ve ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (87). ATRAMI

çalışmasında mortalite ile KHD' de azalmanın korele olduğu bildirilmiştir (83). Framingham çalışmasında da sağlıklı kişilerde azalmış KHD' nin istenmeyen kardiyak olaylar için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (66).

Kardiyak otonomik nöropati üremik hastalarda yaygındır. Aynı yaş ve cinsteki sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında KHD indeksleri SDBY' li hastalarda azalmış olarak bulunmuştur (83). Fukuta ve ark. SDBY' li hastalarla sağlıklı kontrollerde KHD indekslerini karşılaştırmış ve KHD indekslerinin bu hastalarda azalmış olduğunu ve bu durumun uzun dönem mortaliteyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (88). Başka bir çalışmada, KHD indekslerinin prediyaliz değerlerinin diyaliz seansından sonra arttığı görülmüş ve bu durumun metabolitlerdeki iyileşmeye bağlı olduğu düşünülmüştür (89). Thomson ve ark. üremik hastaların % 76' sında kardiyak parasempatik anormallik olduğunu bildirmişlerdir (85). Başka bir çalışmada, artmış sempatik tonusun renal replasman tedavisi alan hastalarda baskın olan otonomik anormallik olduğu bulunmuştur (90). Vita ve ark.' nın 30 üremik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %53'ünde otonomik disfonksiyon, bunlarında %40'ında sadece parasempatik disfonksiyon, %13'ünde ise hem sempatik hem de parasempatik disfonksiyon bulunmuştur. Power spektral analizinde normal kontrol grubuna göre üremik hastalarda LF' de anlamlı azalma saptanmış, bu durum klasik testlerin ortaya çıkaramayacağı erken sempatik tutulumun teşhisinde kullanılan önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir (91). HD hastalarında KHD azalması aynı zamanda artmış mortalite için risk faktörü olarak da değerlendirilmiştir (88,92,93). 20 HD hastası üzerinde yapılan çalışmada VLF düşüklüğü, LF/HF oranı düşüklüğü anlamlı olarak kardiyak ölümlerin belirleyicileri olarak değerlendirilmiştir ve KHD' deki azalmanın kardiyak kökenli olmayan ölümler (inme dahil) için belirleyici olmadığı gösterilmiştir (93).

Sonuç olarak, KBY' de sempatik/parasempatik sistemdeki dengesizlik kronik hastalık durumundan ziyade üreminin ya da onun sonuçlarından kaynaklanmaktadır (94). Bu hastalarda SA nodda sempatik uyarı artışı ile birlikte parasempatik uyarıda azalma vardır ve bu kardiyak otonomik disfonksiyonun göstergesi ise KHD' nin azalmış olmasıdır (85). KHD, kalp hastalıkları (iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları), inme, multipl skleroz, SDBY ve DM' si olan hastalarda ani kalp ölümlerini belirlemek için kullanılmaktadır (66,95).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.HASTALAR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Semiha ve Asım Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi Hemodiyaliz ünitesinde ve Kayseri merkezinde hizmet veren iki özel diyaliz merkezinde hemodiyalize giren hastalarda yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara yapılacak işlemler anlatılarak yazılı onamları alındı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya 75 hasta alındı ve bilinen bir hastalığı olmayan 35 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya kabul edilme kriterleri

Üç aydan uzun süredir haftada 3 kez 4 saat AV fistülden hemodiyalize giriyor olmak

Hastanın çalışmaya katılmak için onay vermesi

Dışlama kriterleri

Malign hastalığın olması

Bilinen koroner arter hastalığının olması

Konjenital kalp kapak hastalığının bulunması

Kalp yetmezliği olması

Aritmi olması

Kronik enfeksiyonun olması

Kalıcı veya geçici hemodiyaliz kateterinden diyalize giriyor olması

18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olması

Vitamin B12 ve folik asit eksikliği olması

Onay vermemesi

Hemodiyaliz

Çalışmaya dahil edilen hastalar haftada 3 kez olmak üzere her seansta 4 saat diyalize giren hastalar olup çalışmaya alındıkları günde de bütün hastalar 4 saat diyalize alındı. Diyaliz esnasında kan akım hızı 300-400 ml/dk, diyalizat akım hızı sabit ve 500 ml/dk idi. Diyalizat kondüktivitesi 138 mmol/L olacak şekilde ayarlandı. Diyalizatın elektrolit içeriği Na⁺: 140 mmol/L, K⁺: 2 mmol/L, Ca²⁺: 1.5 mmol/L, Mg²⁺: 0.5 mmol/L, Cl⁻: 111 mmol/L, HCO₃⁻: 33 mmol/L idi.

3.2.ÇALIŞMA PLANI

Çalışmanın başlangıcında hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve birlikte olan hastalıkları (DM, HT, KAH, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, kronik enfeksiyon, malignite), hemodiyalizin başlangıç tarihi ve kronik böbrek yetmezliği sebepleri hasta kayıtlarından öğrenildi. Hastaların boy ve kilosu ölçüldü, beden kitle indeksleri (BKİ) ve vücut yüzey alanı hesaplandı. Antihipertansif ilaç kullanan veya HD öncesi kan basıncı >140/90 mm/Hg olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Hipertansiyonu olan hastaların kullandığı antihipertansif ilaçları kaydedildi ve antihipertansif ilaç olarak ACEİ/ARB, β blokör gibi kalp hızı değişkenliğini etkilediği gösterilmiş olan ilaçları (75) kullanan hastaların ilaçları çalışmanın 72 saat öncesinde kesildi ve hastalara dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokörü (KKB) başlandı. Hastalara diyaliz gününden önceki günde aynı kardiyolog tarafından ekokardiyografi yapıldı. Hastalara hafta ortası diyaliz gününde (Çarşamba ya da Perşembe günü) diyalizden 15 dk önce ambulatuvar EKG (Holter) takıldı ve 24 saatlik kayıt alındı. Diyalizden hemen önce ve 4 saatlik diyalizin sonunda AV fistülün arteryel hattından kan örnekleri alındı, diyaliz işlemi başlamadan hemen önce yatar pozisyonda hastaların iki kez ölçülen sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basınç (DKB)' larının ortalaması prediyaliz kan basıncı olarak kaydedildi. Diyaliz boyunca yapılan UF miktarı diyaliz süresine

bölünerek saatlik UF hızı (UF ml/h) hesaplandı. Çalışmaya alınan 35 sağlıklı gönüllü kontrol grubuna sadece Holter takıldı.

3.3.LABORATUVAR

Diyaliz öncesinde hastalardan alınan kan örneklerinden sodyum (Na^+), potasyum (K^+), kalsiyum (Ca^{2+}), albümin, hemoglobin (Hb), vitamin B12, folik asit ve kan gazından iyonize kalsiyum (iCa^{2+}) çalışıldı ve kan gazından bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi hesaplandı. Diyalizin sonunda alınan kan örneklerinden Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , iCa^{2+} ve HCO_3^- çalışıldı. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , iCa^{2+} ve HCO_3^- için HD sonunda ölçülen değerlerden HD öncesinde ölçülen değerler çıkarılarak ilgili elektrolitlerin ve bikarbonatın konsantrasyon değişimleri (ΔNa^+ , ΔK^+ , ΔCa^{2+} , ΔiCa^{2+} ve ΔHCO_3^-) hesaplandı. Tüm biyokimyasal parametreler Abbott C Architech 16000-C 8000 cihazı ile, kan gazı ölçümü Cobas b121 cihazı ile, tam kan sayımı ölçümü Advia 2120i cihazı ile, vitamin B12 ve folik asit ölçümü ise Cobas e 601 cihazı ile orijinal kiti kullanılarak ölçüldü.

Testlerin normal referans aralıkları; hemoglobin: erkek 14-18 g/dL, kadın 12 -16 g/dL, albümin: 3.5-5.2 g/dL, vitamin B12: 191-663 pg/mL, folik asit: 4.6-18.7 ng/mL, Na^+ : 136-145 mmol/L, K^+ : 3.5-5.5 mmol/L, Ca^{2+} : 8.4-10.6 mg/dL, iCa^{2+} : 1.120-1.320 mmol/L, HCO_3^- : 22-26 mmol/L.

3.4. EKOKARDİYOGRAFI

Çalışmanın başlangıcında tüm hastalara ekokardiyografik ölçümler yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler 2,5 MHz transduserli Vivid 7 Dimension® (GE Vingmed Ultrasound AS N-3190 Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile hastalara lateral dekübit pozisyonu verilerek yapıldı. Tüm ekokardiyografi ölçümleri aynı kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerdiği şekilde (112) standart pencerelerden; M-Mode, iki boyutlu, pulse dalga Doppler, renkli Doppler ve pulse dalga Doku Doppler ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüleme kullanılarak sol ventrikül diyastol sonu (LVEDD) ve sistol sonu çapları (LVESD) ölçüldü. Aynı pencereden interventriküler septum kalınlığı (İVSD) ile sol ventrikül posteriyor duvar diyastolik kalınlığı (LVPWd) hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF, %) Teichholz yöntemiyle

ölçüldü (96). Sol ventrikül kitlesi (LVM) için Reichek ve Devereux formülü kullanıldı (97).

Buna göre; $LVM (gr) = 1.04 \times [(LVPWd + IVSD + LVEDD)^3 - (LVEDD)^3] - 13.6 (gr)$ formülü ile hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksleri (LVMI), sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına oranı ile elde edildi (97). Sol ventrikül hipertrofisi, LVMI' nin erkeklerde 134 gr/m^2 , kadınlarda 110 gr/m^2 ' nin üzerinde olması şeklinde tanımlandı. Ekokardiyografi bulgularının normal referans aralıkları LVESD: 2.5-4 cm, LVEDD: 3.5-5.6 cm, IVSD: 0.7-1.1 cm, LPWd: 0.7-1.1cm, LVEF (%): 55-75' dir.

Apikal dört boşluk görüntüsünden pulse Doppler ile mitral kapak uçlarından erken diyastolik mitral akım (MVE) ve geç diyastolik mitral akım (MVA) zirve hızları ile deselerasyon zamanı (MVDT) ölçüldü ve E/A (MVE/MVA) oranı ve E/E' (MVE/Lateral E) oranı hesaplandı. Sol ventrikül çıkış yolu akımı ve mitral doluş akımı birlikte kaydedilerek aort kapak kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre ölçüldü ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) hesaplandı. Ekokardiyografi bulgularının normal referans aralıkları MVDT: 160-240 ms, IVRT: 70-90 ms, E/A>1, E/E'<8' dir. E/E'>8 olması end diyastolik basınç yüksekliğini gösterir.

Mitral, aort ve triküspit kapaklara ait kaçak akımlar, Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerdiği standart pencerelerden renkli Doppler ve pulsed dalga Doppler ile incelendi. İncelenen kapaklarda orta ve ciddi kaçak akım tespit edilenler çalışmaya alınmadı. Yine bu kapaklara ait darlık örnekleri apikal dört ve beş boşluk görüntülemeye pulse dalga ve continue dalga doppler ekokardiyografi kullanılarak değerlendirildi. Orta ve ciddi darlık saptananlar çalışmaya alınmadı.

3.5. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN HESAPLANMASI

Kalp hızı değişkenliğini değerlendirmek amacıyla tüm hastalara ve kontrol grubuna DR200/E NorthEast Monitoring, Inc., US cihazı ile 24 saatlik Holter kaydı yapıldı. Holter kayıtlarının değerlendirilmesi LX Analysis Software versiyon programı ile gerçekleştirildi. İlk önce alınan kayıtların artefaktlarını değerlendirme dışı bırakmak için kayıtlar manuel olarak incelendi ve artefaktlar elimine edildi. Ardından otomatik olarak time domain ölçümleri yapıldı. Çalışmada time domain analizlerinden SDNN (tüm NN intervallerinin standart sapması), SDANN (kayıttaki 5 dakikalık

segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması), HRV TAİ (kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının mod uzunluğundaki maksimum NN aralık sayısına oranı), RMSSD (komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü), pNN50 (%) (NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı) parametreleri kullanıldı.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Serman testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler ortanca (%25-%75 percentil) olarak gösterildi. Sayısal olmayan veriler yüzde (%) olarak verildi. İki grubu karşılaştırmada normal dağılım gösterenlerde Student T testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üçlü grupların istatistiksel analizinde normal dağılım gösterenlerde tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyenlerde Kruskal-Wallis testi yapıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare (χ^2) testi kullanılarak yapıldı. KHD ile ilişkisi araştırılacak parametreler yaş, DM, HD ayı, UF ml/h, Hb, ΔNa^+ , ΔK^+ , ΔCa^{2+} , ΔiCa^{2+} , ΔHCO_3^- , LV EF (%), LVEDD, LVESD, İVSD, LVPWd, LVMİ, MVDT, İVRT, E/A, E/E', SKB ve DKB olarak belirlendi. Bu parametrelerden sayısal olanların KHD ile ilişkisinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Univariate analizde p değeri <0.1 olanlar lineer regresyon analizine dahil edildi. Lineer regresyon analizine korelasyon analizinde KHD' yi etkileyen bağımsız değişkenler olan DM, Hb, ΔCa^{2+} , ΔiCa^{2+} , HD ayı, LVEDD, LV EF (%), MVDT ve E/A katıldı. Normal dağılım göstermeyen HD ayı, LVEDD, LV EF (%) ve E/A değerlerinin logaritması alınarak normal dağılıma dönüştürüldü. Lineer regresyon analizinde SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) bağımlı değişkenler olarak alındı. Normal dağılıma uymayan RMSSD ve pNN50 (%) değerlerinin logaritması alınarak normal dağılıma dönüştürüldü. Modelde Enter ve Stepwise yöntemi kullanılarak KHD' yi etkileyen parametreler değerlendirildi.

İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0.05'den küçük olması olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 75 HD hastası alındı. Otuzbeş sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 44.5 ± 10.3 yıl olup, %53.3' ü kadındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 42.4 ± 11.5 yıl olup %62.9' u kadındı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş (p: 0.174) ve cinsiyet (p: 0.350) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama HD süresi 48 (3-192) aydı ve % 13.4' ü diyabetikti, %20' si antihipertansif ilaç kullanıyordu. Hastaların hiçbirinde daha önceden bilinen KVH öyküsü yoktu. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 6, biyokimyasal bulguları Tablo 7, ekokardiyografi ve kan basıncı bulguları Tablo 8' de gösterildi.

Tablo 6. Hastaların klinik ve demografik özellikleri^a

Yaş (yıl)	44.5±10.3
Cinsiyet (Kadın n, %)	40 (%53.3)
Renal Hastalık	
Hipertansif Nefropati (n, %)	20 (%26.66)
Diyabetik Nefropati (n, %)	10 (%13.39)
Diğer (n, %)	14 (%18.66)
Bilinmeyen (n, %)	31 (%41.33)
Diyaliz Süresi (ay)^b	48 (24-84) ^b
Antihipertansif İlaç Kullanımı (n, %)	15 (%20)
KKB (n, %)	4 (%5.3)
ACEİ/ARB (n, %)	1 (%1.3)
β-blokör (n, %)	5 (%6.7)
α-blokör (n, %)	2 (%2.7)
KKB + β-blokör (n, %)	1 (%1.3)
ACEİ/ARB + β-blokör (n, %)	2 (%2.7)
BKİ (kg/m²)	25.3±5.8
UF hızı (ml/h)	594.2±202.3

a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: Ortanca (%25-%75 percentil)

(ACEİ: Anjiotensin converting enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, BKİ: Beden kitle indeksi, UF: Ultrafiltrasyon hızı, KKB: Kalsiyum kanal blokörü)

Hastaların HD öncesi ortalama Na⁺ değeri 138 mEq Na içeren diyalizata rağmen HD sonunda belirgin olarak değişmedi (p>0.05), K⁺ değeri HD sonunda anlamlı olarak düştü (p<0.05), Ca²⁺ değeri HD sonunda anlamlı olarak yükseldi (p<0.05), iCa²⁺ değeri HD sonunda belirgin olarak değişmedi (p>0.05), HCO₃⁻ değeri HD sonunda anlamlı olarak yükseldi (p<0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların biyokimyasal bulguları

PARAMETRELER	HD ÖNCESİ	HD SONRASI	Δ DEĞERLERİ	P değeri
Na ⁺ (mmol/L)	136.54±2.68	136.21±2.7	-0.33±3.03	0.341
K ⁺ (mmol/L)	4.94±0.59	3.34±0.39	-1.59±0.60	<0.001
Ca ²⁺ (mmol/L)	9.14±0.88	10.09±1.01	0.95±1.03	<0.001
iCa ²⁺ (mmol/L)	0.86±0.18	0.90±0.19	0.04±0.24	0.103
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	21.09±1.8	26.79±1.46	5.69±1.48	<0.001
Albumin (g/dl)	3.98±0.4	-	-	-
Hemoglobin (g/dl)	12.14±1.44	-	-	-

Sol ventrikül kitle indeksi değerleri göz önüne alındığında 33 (%44) hastada (22 kadın) sol ventrikül hipertrofisi görüldü. Bütün hastaların sol ventrikül boşluk boyutları ve sistolik fonksiyonları normaldi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların ekokardiyografi ve kan basıncı bulguları^a

PARAMETRELER	HASTALAR (n=75)
LVEDD (cm)^b	4.7 (4.4-5.0)
LVESD (cm)^b	2.9 (2.7-3.3)
LVPWd (cm)^b	1.2 (1.1-1.3)
İVSD (cm)^b	1.2 (1.15-1.43)
LV EF (%)^b	66 (60-70)
LVM (g)^b	216 (189-250)
LVMİ (g/m²)^b	125.82 (103.82-148.12)
MVE (m/s)^b	0.77 (0.62-0.89)
MVA (m/s)^b	0.85 (0.72-0.99)
E/A^b	1.21 (0.89-1.37)
MVDT (ms)	165.70±50.13
İVRT (ms)^b	103 (87-118)
Lateral E (m/s)^b	0.09 (0.07-0.11)
E/E^{-b}	7.90 (6.66-9.42)
SKB (mmHg)^b	130 (120-140)
DKB (mmHg)^b	80 (70-80)

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: Ortanca (%25-%75 percentil)

(LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çap, İVSD: İnterventriküler septum kalınlığı, LV EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVPWd: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, LVM: Sol ventrikül kitlesi, LVMİ: Sol ventrikül kitle indeksi, MVE: Erken diyastolik mitral akım zirve hızı, MVA: Geç diyastolik mitral akım zirve hızı, MVDT: Mitral kapak

deselerasyon zamanı, İVRT: İsovolümetrik gevşeme zamanı, E/E': End diyastolik basınç yüksekliği, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı)

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İNDEKSLERİ

Hasta ve Kontrol Grubunun Kalp Hızı Değişkenliği İndekslerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hastalarda SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indekslerinin karşılaştırılması^a

PARAMETRELER	HASTALAR (n:75)	KONTROL (n:35)	P değeri
Yaş	44.5±10.3	42.4±11.5	0.174
Cinsiyet (kadın n,%)	40 (%53,3)	22 (%62.9)	0.350
SDNN (ms)	90.9±31.55	131.2±45.31	<0.001
SDANN (ms)	76.49±28.08	101.61±33.54	<0.001
HRV TAİ	23.68±7.69	34.98±11.03	<0.001
RMSSD (ms) ^b	17.93 (13.41-24.21)	30.44 (25-51.61)	<0.001
pNN50 (%) ^b	1.41 (0.31-3.48)	6.67 (4-15.66)	<0.001

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: Ortanca (%25-%75 percentil)

$p<0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

(SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması, HRV TAİ: Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının mod uzunluğundaki maksimum NN aralık sayısına oranı, RMSSD: Komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, pNN50: NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı)

Diyabeti Olan ve Olmayan Hastaların ve Kontrol Grubunun Kalp Hızı Değişkenliği İndekslerinin Karşılaştırılması

Diyabeti olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan hastaların SDNN, SDANN, HRV TAİ RMSSD ve pNN50 (%) değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0.05$).

Diyabeti olan hastaların SDNN ve HRV TAİ değerleri diyabeti olmayan hastalara göre daha düşüktü ($p<0.05$), SDANN, RMSSD ve pNN50 (%) değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Diyabeti olan ve olmayan hastaların ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indekslerinin karşılaştırılması^a

PARAMETRELER	DİYABETİK (n:10)	DİYABETİ OLMAYAN (n:65)	KONTROL (n:35)	P değeri
SDNN (ms)	65.58±30 ^{1,2}	94.79±30.15 ³	131.2±45.31	<0.001
SDANN (ms)	57.41±24.75 ⁴	79.42±27.57 ⁵	101.61±33.54	<0.001
HRV TAİ	16.5±5.96 ^{6,7}	24.78±7.36 ⁸	34.98±11.03	<0.001
RMSSD (ms) ^b	12.85 (9.27-19.28) ⁹	18.72 (13.52-25.79) ¹⁰	30.44(25.18-50.58)	<0.001
pNN50 (%) ^b	0.98 (0.1-3.51) ¹¹	1.41 (0.39-3.41) ¹²	6.67 (4.01-15.48)	<0.001

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: Ortanca (%25-%75 percentil)

¹: Diyabetik hastaların diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırılması ($p<0.05$)

²: Diyabetik hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması ($p<0.05$)

³: Diyabeti olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması ($p<0.05$)

⁴: Diyabetik hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması ($p<0.05$)

⁵: Diyabeti olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması ($p<0.05$)

⁶: Diyabetik hastaların diyabeti olmayan hastalarla karşılaştırılması (p<0.05)

⁷: Diyabetik hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

⁸: Diyabeti olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

⁹: Diyabetik hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

¹⁰: Diyabeti olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

¹¹: Diyabetik hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

¹²: Diyabeti olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

(SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması, HRV TAİ: Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının mod uzunluğundaki maksimum NN aralık sayısına oranı, RMSSD: Komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, pNN50: NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı)

Hipertansiyonu Olan ve Olmayan Hastaların ve Kontrol Grubunun Kalp Hızı Değişkenliği İndekslerinin Karşılaştırılması

HT olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunun SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05).

HT olan hastaların HT olmayan hastalara göre SDNN, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri yüksekti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05), SDANN ve HRV TAİ değerleri daha düşük olup bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

HT olan ve olmayan hastaların kontrol grubuna göre SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların ve kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indekslerinin karşılaştırılması^a

PARAMETRELER	HT OLAN (n:34)	HT OLMAYAN(n:41)	KONTROL (n:35)	P değeri
SDNN (ms)	93.56±36.13 ¹	88.69±27.45 ²	131.20±45.31	<0.001
SDANN (ms)	75.80±30.63 ³	77.06±26.15 ⁴	101.61±33.54	0.001
HRV TAİ	23.30±7.80 ⁵	23.99±7.68 ⁶	34.98±11.03	<0.001
RMSSD (ms)^b	18.62 (13.5-27.11) ⁷	17.64 (12.67-23.27) ⁸	30.44 (25-51.61)	<0.001
pNN50 (%)^b	1.42 (0.34-3.57) ⁹	1.37 (0.25-3.37) ¹⁰	6.67 (4-15.66)	<0.001

^a: Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b: Ortanca (%25-%75 percentil)

¹: Hipertansiyonu olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

²: Hipertansiyonu olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

³: Hipertansiyonu olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

⁴: Hipertansiyonu olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

⁵: Hipertansiyonu olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

⁶: Hipertansiyonu olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

⁷: Hipertansiyonu olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

⁸: Hipertansiyonu olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

⁹: Hipertansiyonu olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

¹⁰: Hipertansiyonu olmayan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması (p<0.05)

p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

(SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması, HRV TAİ: Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının mod uzunluğundaki maksimum NN aralık sayısına oranı, RMSSD: Komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, pNN50: NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı)

Antihipertansif İlaç Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği İndekslerinin Karşılaştırılması

Toplam 75 hastadan 15 hasta (%20) antihipertansif ilaç (antiHTİ) kullanmaktaydı. Kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında antihipertansif ilaç kullanmayan grupta SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri antihipertansif ilaç kullanan gruba göre daha düşüktü fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların kalp hızı değişkenliği indekslerinin karşılaştırılması^a

PARAMETRELER	AntiHTİ Kullanan (n:15)	AntiHTİ Kullanmayan (n:60)	P değeri
SDNN (ms)	105.13±38.73	87.34±28.78	0.156
SDANN (ms)	87.25±32.25	73.80±26.56	0.149
HRV TAİ	24.45±8.12	23.48±7.64	0.149
RMSSD (ms)^b	19.64 (13.42-26.76)	17.70 (12.97-23.64)	0.542
pNN50 (%)^b	2.27 (0.39-5.21)	1.38 (0.26-3.20)	0.314

^a : Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir.

^b : Ortanca (%25-%75 percentil)

$p<0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

(SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması, HRV TAİ: Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının mod uzunluğundaki maksimum NN aralık sayısına oranı, RMSSD: Komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, pNN50: NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı, AntiHTİ: Antihipertansif ilaç)

Kalp Hızı Değişkenliği İndekslerinin Klinik ve Biyokimyasal Parametreler ile İlişkisi

Hastaların KHD indekslerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle olan korelasyonları Tablo 13’ de verildi.

SDNN ile HD ayı ve Hb arasında pozitif bir ilişki saptandı.

SDANN ile bakılan parametreler arasında ilişki saptanmadı.

HRV TAİ ile Hb arasında pozitif bir ilişki saptandı.

RMSSD ile ΔCa^{2+} arasında pozitif bir ilişki saptandı.

pNN50 (%) ile ΔCa^{2+} arasında pozitif bir ilişki saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Kalp hızı değişkenliği indekslerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonları

Parametreler	Yaş	HD ayı	UF ml/h	Hb	ΔNa^+	ΔK^+	ΔCa^{2+}	ΔCa^{2+}	ΔHCO_3^-
SDNN (ms)	r:0.085 p:0.470	r:0.239 p:0.039	r:0.095 p:0.419	r:0.247 p:0.032	r:-0.087 p:0.456	r:-0.066 p:0.575	r:0.032 p:0.788	r:0.199 p:0.087	r:-0.095 p:0.420
SDANN (ms)	r:0.106 p:0.365	r:0.190 p:0.103	r:0.009 p:0.941	r:0.218 p:0.061	r:-0.113 p:0.333	r:-0.008 p:0.949	r:-0.022 p:0.850	r:0.117 p:0.316	r:-0.061 p:0.603
HRV TAİ	r:-0.141 p:0.226	r:0.111 p:0.344	r:0.096 p:0.411	r:0.284 p:0.014	r:0.063 p:0.594	r:-0.123 p:0.294	r:-0.006 p:0.959	r:0.069 p:0.557	r:-0.096 p:0.412
RMSSD (ms)	r:-0.087 p:0.460	r:0.000 p:0.998	r:0.045 p:0.701	r:0.128 p:0.273	r:-0.002 p:0.990	r:-0.061 p:0.602	r:0.205 p:0.078	r:0.326 p:0.004	r:-0.018 p:0.881
pNN50 (%)	r:-0.079 p:0.498	r:-0.037 p:0.754	r:0.011 p:0.926	r:0.158 p:0.176	r:0.080 p:0.495	r:-0.010 p:0.935	r:0.176 p:0.132	r:0.365 p:0.001	r:-0.006 p:0.957

$p < 0.1$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

r: 0-0.20 ise çok zayıf ilişkili, 0.20-0.40 ise zayıf ilişkili, 0.40-0.60 ise orta ilişkili, 0.60-0.80 ise iyi ilişkili, 0.8-1 ise çok iyi ilişkili olarak kabul edildi.

(SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması, HRV TAİ: Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının mod uzunluğundaki maksimum NN aralık sayısına oranı, RMSSD: Komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, pNN50: NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı, HD: Hemodiyaliz, UF: Ultrafiltrasyon, Hb: Hemoglobin)

Kalp Hızı Değişkenliği İndekslerinin Ekokardiyografik Parametreler ve Kan Basıncı ile İlişkisi

Hastaların KHD indekslerinin ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı ile olan korelasyonları Tablo 14’ de verildi.

SDNN ile E/A arasında pozitif bir ilişki saptandı.

SDANN ile E/A arasında pozitif bir ilişki saptandı.

HRV TAİ ile E/A arasında pozitif bir ilişki saptandı.

RMSSD ile bakılan parametreler arasında ilişki saptanmadı.

pNN50 (%) ile E/A arasında pozitif bir ilişki saptanırken, LVEDD ile ters bir ilişki saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Kalp hızı değişkenliği indekslerinin ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı ile korelasyonları

Parametreler	LV EF (%)	LVEDD	LVESD	İVSD	LVPWd	LVMİ	MVDT	İVRT	E/A	E/E´	SKB	DKB
SDNN (ms)	r:-0.147 p:0.209	r:-0.074 p:0.530	r:0.055 p:0.640	r:-0.097 p:0.410	r:-0.098 p:0.408	r:-0.005 p:0.968	r:-0.175 p:0.133	r:0.061 p:0.604	r:0.397 p:0.001	r:0.004 p:0.976	r:0.024 p:0.840	r:0.081 p:0.489
SDANN(ms)	r:-0.208 p:0.074	r:-0.047 p:0.690	r:0.104 p:0.376	r:-0.065 p:0.578	r:-0.106 p:0.370	r:0.058 p:0.624	r:-0.121 p:0.300	r:-0.018 p:0.881	r:0.304 p:0.008	r:-0.001 p:0.993	r:-0.033 p:0.780	r:0.022 p:0.851
HRV TAİ	r:-0.149 p:0.203	r:-0.116 p:0.320	r:-0.026 p:0.822	r:0.004 p:0.975	r:-0.010 p:0.931	r:-0.098 p:0.401	r:-0.206 p:0.076	r:0.023 p:0.844	r:0.284 p:0.014	r:0.027 p:0.816	r:0.055 p:0.641	r:0.140 p:0.232
RMSSD (ms)	r:0.060 p:0.610	r:-0.206 p:0.076	r:-0.140 p:0.231	r:-0.054 p:0.647	r:-0.108 p:0.359	r:-0.018 p:0.878	r:-0.034 p:0.771	r:0.104 p:0.373	r:0.225 p:0.052	r:0.021 p:0.856	r:0.047 p:0.691	r:0.050 p:0.673
pNN50 (%)	r:-0.005 p:0.967	r:-0.260 p:0.025	r:-0.094 p:0.421	r:-0.043 p:0.715	r:-0.097 p:0.412	r:0.010 P:0.932	r:-0.019 p:0.872	r:-0.066 p:0.575	r:0.267 p:0.021	r:0.176 p:0.131	r:0.085 p:0.468	r:0.164 p:0.160

p<0.1 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

r: 0-0.20 ise çok zayıf ilişkili, 0.20-0.40 ise zayıf ilişkili, 0.40-0.60 ise orta ilişkili, 0.60-0.80 ise iyi ilişkili, 0.8-1 ise çok iyi ilişkili olarak kabul edildi.

(SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması, HRV TAİ: Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının mod uzunluğundaki maksimum NN aralık sayısına oranı, RMSSD: Komşu NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, pNN50: NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, İVSD: İnterventriküler septum kalınlığı, LV EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVPWd: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, LVMİ: Sol ventrikül kitle indeksi, MVE: Erken diyastolik mitral akım zirve hızı, MVA: Geç diyastolik mitral akım zirve hızı, E/A: MVE/MVA, MVDT: Mitral kapak deselerasyon zamanı, İVRT: İsovolümetrik gevşeme zamanı, E/E'(MVE/Lateral E): End diyastolik basınç yüksekliği, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı)

Kalp Hızı Değişkenliği İndeksleri İçin Lineer Regresyon Analizi

SDNN ile korelasyonu olan bağımsız değişkenlerden HD ayı, ΔCa^{2+} , Hb, E/A ve DM için yapılan lineer regresyon analizinde DM dışındaki değişkenlerin dışlandığı ve DM ile SDNN arasında ters bir ilişki olduğu görüldü.

SDANN ile korelasyonu olan bağımsız değişkenlerden E/A, Hb, LV EF (%) ve DM için yapılan lineer regresyon analizinde DM dışındaki değişkenlerin dışlandığı ve DM ile SDANN arasında ters bir ilişki olduğu görüldü.

HRV TAİ ile korelasyonu olan bağımsız değişkenlerden E/A, MVDT, Hb ve DM için yapılan lineer regresyon analizinde DM dışındaki değişkenler dışlanmış olup DM ile HRV TAİ arasında ters bir ilişki olduğu görüldü.

RMSSD ve pNN50 (%) ile korelasyonu olan değişkenler DM ile birlikte lineer regresyona katıldığında bütün değişkenler modelde dışlanmış olup hem RMSSD hem de pNN50 (%) ile ilişkili herhangi bir değişken bulunamadı (Tablo 15).

Tablo 15. Kalp hızı değişkenliği indekslerinin lineer regresyon analizi

Bağımlı Değişkenler	Anlamlı Bağımsız Değişkenler	Korelasyon katsayısı	P değeri	Modelin P değeri
SDNN (ms)	DM	-0.317	0.006	0.006
SDANN (ms)	DM	-0.268	0.020	0.020
HRV TAİ	DM	-0.368	0.001	0.001

(SDNN: Tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: Kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN aralıklarının standart sapması, HRV TAİ: Kayıt süresi boyunca tüm NN aralık sayısının mod uzunluğundaki maksimum NN aralık sayısına oranı, DM: Diabetes mellitus)

5.TARTIŞMA

Kardiovasküler sistemin kontrolü kısmen otonom sinir sistemi (OSS) tarafından gerçekleştirilir. OSS kalbe afferent ve efferent sinirler verir, myokardiyumda sempatik sonlanmalar bulunurken, sinus nodu, AV nod ve atrial myokardiyuma parasempatik terminal sinus uçları ulaşır. OSS'nin kalp üzerindeki etkisi baroreseptör, kemoreseptör, atrial ve ventriküler reseptör, respiratuar, vazomotor ve termoregülatuar sistemlerdeki değişiklikler tarafından gerçekleştirilir. Sempatik ve parasempatik liflerin düzenli işbirliği ile kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri ihtiyaca uygun olacak şekilde ayarlanır.

OSS fonksiyonları valsalva testi, hand-grip egzersizine cevap olarak kan basıncının ölçülmesi, derin soluma testi ve ortostatik test gibi bir seri test ile değerlendirilir. Ancak bu testlerin tekrarlanabilirliği ve sensitivitesi yeterli değildir (62). Kalp hızı değişkenliğinin belirlenmesi kardiyak otonomik modülasyonu değerlendirmede tekrarlanabilir olması nedeniyle etkili ve yararlı bir testtir. (98).

Diyaliz hastalarının %50' sinden fazlasında OSS disfonksiyonu (disotonomi) görülür. Bu bozukluğun gelişmesinden hastanın içerisinde bulunduğu üremik vasat sorumlu tutulur, paratiroid hormon ve üremik toksinlerin santral ve periferik sinirlere zarar verdiği bilinmektedir (99). Bununla birlikte diyaliz hastalarının önemli kısmında sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve anemi gibi otonomik sinir sistemi bozukluğu ile ilişkili olabilecek hastalıklarda eşlik etmektedir. (100). Kardiyovasküler sistemi ilgilendiren otonom sinir sistem

fonksiyon bozukluğunda baroreseptör duyarlılığında azalma, sempatik ve parasempatik yolakta değişiklikler, vazopressör ajanlara karşı end-organ cevabında azalma ortaya çıkar. Bu durumda hastalarda diyaliz hipotansiyonu, kronik hipotansiyon ve aritmi gelişimine yatkınlık görülür (101). Kırk bir hemodiyaliz hastasında gerçekleştirilen bir çalışmada bir ya da daha fazla sayıda otonomik disfonksiyon belirtisi bulunan hastalar otonom disfonksiyon belirtisi olmayan hastalarla karşılaştırılmış, atrial ve ventriküler aritmi riskinin otonom sinir sistemi bozukluğu olanlarda artmış olduğu gösterilmiştir (102).

Otonomik disfonksiyonun diyaliz hastalarında görülen ani kardiyak ölümlerle de ilişkili olabileceği bilinmektedir. Ani kardiyak ölüm daha öncesinde fatal olabilecek herhangi bir durumu olmayan kişide semptomların başlamasından sonra 1 saat içerisinde görülen beklenmeyen doğal ölümlerdir. Ani kardiyak ölüm diyaliz hastalarında ölümlerin en yaygın nedenidir ve tüm ölümlerin yaklaşık olarak %20-30' undan sorumludur (103).

Ani kardiyak ölümlerin yaklaşık olarak yarısında koroner olaylar rol oynamakla birlikte otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluklarının da bu ölümlere katkıda bulunduğu bilinmektedir (104). OSS' nin bu hastalarda değerlendirilmesi ani kardiyak ölüm riskinin ortaya konması açısından önem taşır. Kardiyak otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan metodlardan birisi son yıllarda klinik olarak ön plana çıkmış olan kalp hızı değişkenliğinin belirlenmesidir. Kalbin atımları bir saatin işleyişi gibi düzenli aralıklarla gerçekleşmez. Kalbin vuruları arasındaki zaman periyodları değişkendir ve bu değişkenlik kalp hızı değişkenliği olarak bilinir. Kalp atım hızındaki bu değişkenlik sempatik ve parasempatik sistemin vücudun ihtiyaçlarına göre uyum içerisinde çalışmaları ile sağlanır.

KBY' li hastalarda KHD' nin azaldığı gösterilmiştir. KHD' deki azalma azalmış vagal tonusa doğru olan bir eğilim ve bunun neticesinde sempatik tonusta bir artış olarak yorumlanabilir. Vita ve arkadaşları 30 üremik hastada yaptıkları çalışmada hastaların %53' ünde otonomik disfonksiyon tespit etmişlerdir. Bunun %13' ünde parasempatik ve sempatik fonksiyonların her ikisi de etkilenirken, %40' lık bölümünde sadece parasempatik fonksiyon etkilenmiştir (91). Otonom fonksiyonlarda ki bozulma hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastaları için geçerlidir.

Çalışmamızda time domain parametrelerinden SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyaliz hastalarında daha düşük düzeylerde bulundu. Elde edilen bu sonuç çalışma grubumuzdaki hemodiyaliz hastalarında KHD' nin azaldığını gösteriyordu.

Azalmış KHD' nin artmış mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu sağlıklı bireylerde ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda gösterilmiştir (66,68). Aynı şekilde KBY' li hastalarda da azalmış KHD' nin artmış ölüm riski ile ilişki gösterdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Hayano ve arkadaşları, KAH semptomları ve belirtilerine göre koroner anjiyografi yapılan ve diyaliz seansları arasında 24 saat EKG monitorizasyonu yapılan 31 HD hastasında KHD' nin prognostik önemine bakmışlardır. HRV triangüler indeks <22 ms, SDNN <50 ms ve ULF <8.7 ms² olması tüm nedenli ölüm ve ani kardiyak ölüm için artan risk ile bağımsız bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Multivariate analizde HRV TAİ <22 ms olması hem tüm nedenli hem de ani ölüm için en iyi prediktör olarak saptanmıştır. Beş yıllık mortalite oranı HRV TAİ ≥ 22 ya da <22 ms olan hastalarda KAH varsa sırayla %33 ve %88, KAH yoksa sırayla %0 ve %50 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar azalan KHD' nin kronik HD hastalarında bağımsız bir prognostik gösterge olduğunu ve tüm nedenli ve ani kardiyak ölümler için artmış risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır (93). Aynı grup sonrasında daha büyük bir diyaliz popülasyonunda çalışma yapmıştır (88). Yüz yirmi bir hemodiyaliz hastasının ortalama 26 ± 10 ay süreyle takip edildiği bu çalışmada toplam 21 ölüm kaydedilmiş olup bu ölümlerin 10 tanesi kardiyak nedenlere bağlıydı. Time ve frekans domainleri içerisinde HRV TAİ, VLF, ULF ve LF/HF değerindeki azalmalar bağımsız olarak kardiyak ölümleri tahmin etti, ancak bunlardan hiçbirisi kardiyak olmayan ölümleri tahmin edemedi. Oikawa ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 383 kronik HD hastasında azalmış KHD' nin tüm nedenli ve kardiyovasküler ölüm için prognostik önemi araştırılmıştır. Ortalama takip süresinin 2110 ± 903 gün olduğu çalışmada izlem süresince 146 hasta ölmüştür. Multivariate analizde SDNN <75 ms olan hastalarda tüm nedenli ve kardiyovasküler ölüm insidansının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışma, kronik HD hastalarında azalmış KHD' nin mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermiştir (105).

Hemodiyaliz seansının kendisi KHD üzerine etki yapar. Rubinger ve arkadaşları diyaliz esnasında hipotansiyon gelişen 29 unstabil HD hastasıyla hemodiyaliz

esnasında hipotansiyon problemi yaşamayan 27 stabil HD hastasını değerlendirmişlerdir. HD boyunca RR değerleri her iki grupta hemodiyaliz boyunca artış göstermiştir. SD ve SDANN değerlerinde ise azalma olmuştur (106). Hemodiyaliz seansı boyunca SDANN değerindeki azalma Galeta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da gösterilmiş ve yüksek UF hızına bağlı oluşan otonomik disfonksiyonun bir neticesi olarak yorumlanmıştır. Tong ve arkadaşlarının 35 HD hastasında yaptıkları bir başka çalışmada da KHD indekslerinden bazılarının diyaliz işlemine duyarlı olduğu gösterilmiştir. SDNN ve LF/HF oranı hemodiyaliz işleminin ilk üç saati boyunca anlamlı bir şekilde azalmıştır. Azalan bu değerler hemodiyalizin sonlanmasını takiben 2 saat sonra diyaliz öncesi değerlere ulaşmıştır (107). Giordano ve arkadaşlarının (90) 9 diyabetik, 11 diyabetik olmayan hemodiyaliz hastası, 10 tip 2 DM' li hasta ve 10 sağlıklı kontrol kullanarak yaptıkları çalışmada RR mean, total power ve HF değerleri diyabetik ve diyabetik olmayan hasta gruplarının her ikisinde de hemodiyaliz boyunca prediyalitik değerlere nazaran azalma göstermiştir. Bununla birlikte LF ($p<0.01$) ve LF/HF ($p<0.001$) parametreleri Tong Hou ve arkadaşları (107) ile Rubinger ve arkadaşları (106) tarafından yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların aksine diyabetik olmayan hastalarda diyaliz boyunca artış göstermiştir. Postdiyalitik dönemde görülen bu yükselmeler yaklaşık 24 saat boyunca devam ederek yavaşça normale dönmüştür. Postdiyaliz 24 saatte görülen KHD' deki bu iyileşme diyaliz popülasyonunda görülen ani kardiyak ölümlerin zamanını izah edebilir. Bleyer ve arkadaşlarının haftada 3 kez HD' ye giren hasta grubunda yaptıkları çalışmada diyalizin başlangıcından 12 saatte ölüm riskinin 1.7 kat arttığı ve hafta sonundan sonraki ilk diyalizden 12 saat önce ölüm riskinde 3 kat artış olduğu gösterilmiştir. Diyaliz tedavisinin ilk birkaç saatinde artış gösteren ani kardiyak ölümler LF ve LF/HF oranındaki artma ve HF değerindeki azalma ile ilişkili olabilir. Diyalizden sonraki 12-24 saat ve 24-36. saatler arasında gözlenen ölüm oranlarındaki azalma iyileşen KHD' nin yararlı etkilerini yansıtabilir (108).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda otonomik disfonksiyonun hemodiyaliz öncesi döneme göre hemodiyalize başladıktan sonra iyileştiği veya değişmeden kaldığı gösterilmiştir (109). Farklı diyaliz modalitelerinin otonomik fonksiyonlar üzerine uzun dönemdeki etkisi Dursun ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Çalışmaya 15 sağlıklı kontrol grubu ile 20 KBY hastası alınmış,

otonomik fonksiyonlar KHD ile değerlendirilmiştir. KBY hastalarının KHD indekslerinin belirlenmesinden sonra bu hastaların 13'ünde HD, 7 tanesinde periton diyalizi başlanmış ve bir yıl sonrasında KHD ölçümü tekrarlanmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde her iki grupta da KHD' nin time domain indekslerinde çalışma başlangıcına nazaran anlamlı artış olmuştur. PD hastalarında bu artış HD' ye göre daha fazla oranda gerçekleşmiştir. Bu çalışma diyaliz tedavisinin otonom fonksiyonlar üzerinde belirgin iyileşme yapabildiğini ve bu iyileşmenin PD hastalarında daha fazla olabileceğini ortaya koymuştur (110).

Yapılan çeşitli çalışmalarda KHD' yi etkileyen parametrelerin başlıcaları yaş, DM, anemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı olarak bulunmuştur (95). Hemodiyaliz hastalarında KHD' nin belirleyicilerini araştıran bir çalışma Tamura ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Yüz seksen yedi hastadan hemodiyaliz seansının başlamasıyla birlikte 24 saatlik EKG kayıtları alınmış ve SDNN hesaplanmıştır. Multilineer regresyon analizinde bağımsız değişken olarak SDNN, bağımlı değişkenler olarak yaş, cinsiyet, HD öncesi beden kitle indeksi, iskemik kalp hastalığının varlığı, diyabet, sigara, HD süresi, HD öncesi ortalama kan basıncı, LVMİ, LV EF (%), β blokör kullanımı, ACEİ kullanımı, hematokrit ve BUN kullanılmıştır. Multilineer regresyon analizinin sonuçlarına göre ileri yaş, diyabet varlığı, düşük hematokrit, yüksek beden kitle indeksi, HD süresinin uzunluğu ve sigara kullanımı ile azalmış SDNN değerleri arasında bağımsız bir ilişki bulunmuştur (111).

Otonomik nöropati diyabetin yaygın bir komplikasyonudur. Bu otonom disfonksiyonun yaygın, fakat az bilinen bir formu da kardiyovasküler otonom nöropatidir ve kardiyovasküler otonomik nöropatinin varlığı kalp hızı anormallikleri, ortostatik hipotansiyon, egzersiz intoleransı ile sessiz myokard iskemisi gibi hayatı tehdit edebilen olumsuz kardiyak sonlanımlar ile ilişkilidir (112,113). Diyabetin otonom sinir sistemi fonksiyonlarını etkilediği ve KHD' yi azalttığı yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir (114). Kronik böbrek yetmezliği gelişen diyabetik hastalarda da bu durum geçerliliğini korumaktadır. Diyabeti bulunan KBY hastalarında KHD diyabeti olmayanlara nazaran daha fazla azalmıştır. Söz konusu otonomik bozukluk Mylonopoulou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmayla belirgin bir şekilde ortaya konmuştur. Tip 2 diyabeti olan evre 4 KBY' li 25 hasta, diyabeti olmayan evre 4 KBY' li 25 hasta, tip 2 diyabetik 25 hasta ve 25 sağlıklı bireyde yapılan çalışma 2 fazda gerçekleştirilmiştir. İlk fazda bütün hastalara 24 saat EKG kaydı

yapılmıştır. Evre 4 KBY' li hastalar Evre 5' e ilerleyene kadar takip edilmiş ve HD' nin başlanmasından 3 ay sonra tekrar 24 saat EKG kaydı yapılmıştır (ikinci faz). İlk faz çalışmada diyabetik evre 4 KBY' li hastalar diyabetik olmayan evre 4 KBY' li hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük RR mean, SDNN ve SDANN değerlerine sahip oldukları gözlenmiştir. Hemodiyalize başladıktan üç ay sonra yeniden yapılan değerlendirmede diyabetik KBY' li hastalarda SDANN' de anlamlı iyileşme görülürken, diyabeti olmayan KBY' li hastalarda hem SDNN hem de SDANN' de anlamlı iyileşme görülmüştür. İkinci fazda ölçülen KHD indekslerinden RR mean, SDNN, SDANN ve RMSSD değerleri diyabetik diyaliz hastalarında diyabetik olmayanlara kıyasla daha düşük bulunmuştur (115). Giordano ve arkadaşlarının 10 sağlıklı kontrol, 10 tip 2 diyabetik hasta, 20 SDBY' li hasta (11 non-diyabetik, 9 diyabetik) üzerinde yaptıkları çalışmada, nonüremiklerde kardiyak sempatik aktivite üremik hastalara kıyasla daha düşük saptanmıştır. Diyabetik hastalarda diyaliz öncesi kardiyak sempatik aktivite sıklığı nondiyabetiklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Diyaliz seansı boyunca hem diyabetiklerde hem de nondiyabetiklerde sempatik aktivitede artış saptanmıştır. Bununla birlikte diyabetik hastalarda otonom sinir sistem aktivitesi diyaliz sonunda diyaliz öncesi değerlerde kalırken, nondiyabetik hastalarda ise diyaliz sonunda kardiyak otonomik denge parasempatik sisteme doğru değişmiştir (90).

Çalışmamızda diyabetik hastaların SDNN ve HRV TAI' değerleri nondiyabetik hastalara göre anlamlı olarak düşükken, SDANN, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri hem diyabetik hem de nondiyabetik hastalarda benzerdi. Multivariate analiz yapıldığında SDNN, SDANN ve HRV TAI' yi en iyi tahmin eden parametre olarak diyabet bulundu.

Anemi, HD hastalarında azalan KHD için bağımsız faktörlerden biridir. Anemi sol ventrikül iş yükünü ve sempatik aktiviteyi artırarak KBY' li kişilerde KHD' nin bozulmasına katkıda bulunur (116). Anemik hastalarda hemoglobin değerleri normal sınırlara getirildiğinde KHD' deki düşüklük düzelebilir. Yakın zamanda Furuland ve arkadaşlarının 16 nondiyabetik evre 4 KBY hastasında yaptıkları bir çalışmada Hb değerleri eritropoietin ile 10.0 ± 1.2 g/dL' den 14.2 ± 0.7 g/dL' ye yükseltilmiş ve bu artışın KHD indeksleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Hemoglobin değerindeki bu artışa cevap olarak LF değeri 367.7 ± 350.2 ms²' den 498.3 ± 432.7 ms²' ye (<0.05) ve total power değeri ise 1368 ± 957 ms²' den 1731 ± 1069 ms²' ye (<0.05) yükselmiştir.

Buna karşılık SDNN, SDANN ve pNN50 (%) değerlerindeki artışlar anlamlı boyuta ulaşmamıştır (117).

Çalışmamızda univariate analizde Hb düzeyi ile SDNN, SDANN ve HRV TAİ değerleri arasında pozitif bir ilişki tespit edildi ancak bu anlamlı ilişki multivariate analizde devam etmedi.

KHD' yi etkileyen bir diğer durum hipertansiyondur. Yüksek kan basıncı artmış sempatik aktivite ve otonomik sirkadiyen ritm anormallikleriyle ilişkilidir. Hipertansif hastalarda KHD' nin azalmış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (118). Hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisine yol açar ki bu durum kardiyovasküler olaylar ve ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (119). Galinier ve arkadaşları 195 hipertansiyon hastasında yaptıkları bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofisinin KHD indeksleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Ekokardiyografik değerlendirmeye göre hastaları normal sol ventrikül geometrisi, konsantrik yeniden yapılanma ve sol ventrikül hipertrofisi olmak üzere üç gruba ayırmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, her üç hipertansif grupta da SDNN ve SDANN' de anlamlı bir azalma bulmuşlardır. Hipertansiyonu olan 3 grup karşılaştırıldığında, sol ventrikül hipertrofisi olan grupta KHD indeksleri normal sol ventrikül geometrisi ve konsantrik yeniden yapılanma olan gruba göre daha fazla azalmış olarak bulunmuştur. Bu bulgular, hipertansiyon hastalarında KHD indekslerinde azalma olduğunu, sol ventrikül hipertrofisi varlığında ise bu azalmanın daha belirgin hale geldiğini göstermektedir (120). Huikuri ve arkadaşlarının 168 hipertansiyon hastasında yaptıkları bir çalışmada, hipertansif bireylerde KHD' nin normotansiflere nazaran daha düşük seviyelerde bulunduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada multivariate regresyon analizi yapıldığında SDNN' nin en kuvvetli öngörücüsünün, hem hipertansiyon hastalarında hem de normotansif bireylerde, sistolik kan basıncı olduğu görülmüştür (121). Hipertansiyonu olan bireylerde KHD' deki azalmanın β -bloker tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir (75). Aynı zamanda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri de anjiotensin-II' nin yaptığı santral vagal inhibisyonu önleyip, baroreseptör hassasiyetini artırarak KHD' yi olumlu yönde etkilemektedirler (76). Bu etkilerinin doğrudan vazodilatör etkiden kaynaklanmadığı düşünülmektedir, çünkü kalsiyum kanal blokerleri ve nitroprusid gibi güçlü vazodilatör ilaçların KHD' yi etkilemediği gösterilmiştir (68,122). Ayrıca

vagal tonus artışı yapan bir diğer ilaç olan spironolakton da ani kardiyak ölümü azaltabilmektedir (66,108).

Çalışmamızda hem hipertansif hem de hipertansif olmayan HD hastalarımızda SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Ancak hipertansiyonu olan ve olmayan HD hastaları arasında bu parametreler arasında fark yoktu, bununla birlikte antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan HD hastalarımızda da KHD indeksleri arasında anlamlı fark yoktu. Univariate analizde hem LVMİ hem de sistolik ve diyastolik kan basıncı ile KHD indeksleri arasında ilişki saptanmadı.

Hemodiyaliz işlemine bağlı olarak hastalarda ani elektrolit ve kan basıncı değişiklikleri oluşmaktadır. Hızlı elektrolit değişikliklerinin ani kardiyak ölümlere yol açabildiği bilinmektedir. Hemodiyaliz için kullanılan düşük potasyumlu (K^+ : 0-2.5 mEq/L) diyalizatlar diyaliz boyunca vücuttan önemli miktarlarda K^+ kaybına neden olur. Bu durum depolarizasyon eşiğini düşürür, QT dispersiyonunda artışa yol açar ve aritmi gelişimine zemin hazırlar (123). Diyaliz merkezlerinde meydana gelen 502 ani kardiyak ölümün değerlendirildiği bir çalışmada diyalizat kalsiyumunun 2.5 mg/dL, diyalizat potasyumunun ise 2 mEq/L altında olması ani kardiyak ölüm için bağımsız birer risk faktörü olarak tespit edilmiştir (124). Hemodiyaliz işlemi için kullanılan diyalizatların içeriği genel olarak hastalara göre bireyselleştirilmez ve bir merkezde tek bir tipte diyalizat kullanılır. Bu nedenle diyalize bağlı olarak hastalarda farklı düzeylerde elektrolit ve bikarbonat değişiklikleri oluşur. Diyaliz işlemine bağlı olarak ortaya çıkan bu ani değişikliklerin KHD üzerine olan etkilerine dair yeterli sayıda çalışma yoktur. Wen ve arkadaşları, 23 HD hastasında hemodiyaliz boyunca oluşan kan elektrolit değişiklikleri ile hemodiyalizin 2 saat öncesi ve sonrasında alınan kayıtlardan elde edilen KHD indekslerinin ilişkisini araştırmışlardır. KHD indekslerinden LF, HF, SDNN, RMSSD ve NN50 çalışılmıştır. Bu indekslerden SDNN, RMSSD ve NN50' de anlamlı bir artış gözlenmiştir. Diyalizin etkisiyle serum K^+ , P^{3+} değerleri azalırken, Na^+ , Cl^- ve Ca^{2+} değerlerinde artış olmuştur. Çalışmada Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , P^{3+} ve Cl^- değişimi ile KHD indekslerinden SDNN, RMSSD ve NN50 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Ancak bu çalışmadaki KHD indekslerinin 2 saat gibi kısa süreli kayıtlardan elde edilmiş olması önemli bir limitasyon oluşturmaktadır. Özellikle time domain indekslerinden doğru

sonuçlar elde edilebilmesi için hesaplamaların ideal olarak 24 saatlik kayıtlar üzerinden yapılması gerekmektedir (123).

Çalışmamızda univariate analizde SDNN ve pNN50 (%) ile Δ iCa²⁺ arasında, RMSSD ile hem Δ Ca²⁺ hem de Δ iCa²⁺ arasında pozitif bir ilişki görüldü ancak bu anlamlı ilişki multivariate analizde devam etmedi. Elde edilen bu sonuç KHD' nin vücutta meydana gelen akut elektrolit ve bikarbonat değişikliklerinden ziyade otonom sinir sistemini meydana getiren yapıların özellikle de periferik sinirleri etkileyen durumlardan etkilendiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, KBY' li hastalarda çeşitli derecelerde kardiyovasküler otonomik sinir sistemi disfonksiyonu bulunur. Bu bozukluklar azalmış KHD olarak kendisini ortaya koyar. Üremik vasat otonom sinir sistemini meydana getiren yapılarda bozulmalar oluşturmaktadır. Bununla birlikte KBY' nin en önde gelen nedeni olan diyabetin kendisi de otonom sinir sistemini ve onun fonksiyonunun bir göstergesi olan KHD' yi olumsuz etkiler, KHD azalır. Hemodiyaliz işlemi sırasında ortaya çıkan hızlı elektrolit geçişleri ve buna bağlı serum elektrolit konsantrasyon değişikliklerinin ani kardiyak ölümlerle ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte, bu çalışma grubu hastalarında görülen elektrolit ve bikarbonat değişimlerinin otonom sinir sistemi fonksiyonları üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığı görülmüştür.

6. SONUÇLAR

1. Hemodiyaliz sonunda Na^+ ve iCa^{2+} belirgin olarak değişmedi ($p>0.05$), K^+ düştü ($p<0.05$), Ca^{2+} ve HCO_3^- yükseldi ($p<0.05$).
2. Otuz üç hastada (%44) sol ventrikül hipertrofisi saptandı.
3. Bütün hastaların sol ventrikül boşluk boyutları ve sistolik fonksiyonları normal saptandı.
4. Kalp hızı değişkenliği indekslerinden SDNN, SDANN, HRV TAİ, RMSSD ve pNN50 (%) indeksleri HD hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulundu.
5. Diyabetik hastalarda SDNN ve HRV TAİ değerleri diyabeti olmayan hastalara göre daha düşük bulundu.
6. Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların KHD indeksleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
7. Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların KHD indeksleri arasında fark saptanmadı.
8. SDNN ile HD süresi, Hb ve E/A arasında univariate analizde pozitif bir ilişki saptandı.
9. SDANN ile E/A arasında univariate analizde pozitif bir ilişki saptandı.

10. HRV TAI ile E/A ve Hb arasında univariate analizde pozitif bir ilişki saptandı.
11. RMSSD ile ΔCa^{2+} arasında univariate analizde pozitif bir ilişki saptandı.
12. pNN50 (%) ile ΔCa^{2+} ve E/A arasında univariate analizde pozitif bir ilişki saptanırken, LVEDD ile ters bir ilişki saptandı.
13. KHD indeksleri ile LVMİ ve LV EF (%) arasında multivariate analizde ilişki görülmedi.
14. Çalışmada incelenen KHD indekslerinden (SDNN, SDANN, RMSSD, HRV TAI ve pNN50) hiçbiri hemodiyaliz boyunca ortaya çıkan elektrolit ve bikarbonat değişiklikleriyle ilişki göstermedi.
15. Multivariate analizde SDNN, SDANN ve HRV TAI indekslerinin belirleyicisi diyabet oldu. Diyabetin varlığı bu parametrelerle ters ilişkiliydi.

KAYNAKLAR

1. U.S. Renal Data System:USRDS annual report. Am J Kidney Dis 1998; 32: 81-88.
2. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. U.S. Renal Data System 2003 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda MD: National Institutes of Health; 2003.
3. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2004; 140: 9-17.
4. Saravanan P, Davidson NC. Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis patients. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010; 3: 553-559.
5. Depner T.A, Daugirdes J.T (ed), NKF DOQI guidelines, Hemodialysis adequacy 2006, Am J Kidney Dis, 2006; 48: 11- 89.
6. Süleymanlar G, Serdengeçti K, Türkiyede Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Kayıtları 2008.
7. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Harrison's Principles of Internal Medicine.14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998; 1513-1520.
8. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2007, www.tsn.org.tr/documents/registry/registry_2007_tr-en.pdf
9. Akpolat T. Kronik böbrek yetmezliği. In Akpolat T, Utas C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı, 4. baskı Nobel Yayınevi, İstanbul, 2007.
10. Beathard GA. Complications of Vascular Access, pp: 1-29, in: Complications of Dialysis, Lameire N, Mehta RL, eds. Marcel Dekker, Inc. NY2000.

11. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 112-119.
12. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 937-954.
13. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial.* 2008; 21: 300-307.
14. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85–97.
15. Tonelli M, Pfeffer MA. Kidney disease and cardiovascular risk. *Annu R Med.* 2007; 58: 123-139.
16. Handa SP. Cardiovascular manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in young adults. *Clin Invest Med.* 2006; 29: 339-346.
17. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005; 293: 1737-1745.
18. Spiegel DM, Raggi P, Smits G, Block GA. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 3568-3572.
19. McClellan WM, Chertow GM. Beyond Framingham: cardiovascular risk profiling in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1539–1541.
20. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63: 793-808.
21. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA.* 2004; 291: 451-459.

22. Whaley-Connell AT, Sowers JR, McFarlane SI, et al; Kidney Early Evaluation Program Investigators. Diabetes mellitus in CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 21–29.
23. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 677-684.
24. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1577–1578.
25. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2170–2179.
26. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int.* 1997; 51: 1196–1204.
27. Lindholm B, Wang T, Heimbürger O, Bergström J. Influence of different treatments and schedules on the factors conditioning the nutritional status in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 6: 66–73.
28. Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 2301–2307.
29. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 1997; 349: 1857–1863.
30. Renal Association. Treatments of adults and children with renal failure: standards and audit measures. London: Royal College of Physicians of London and the Renal Association; 2002.

31. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial.* 2003; 16: 101–105.
32. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther.* 1997; 4: 194–211.
33. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186–192.
34. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006; 69: 1839–1845.
35. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis.* 1993; 23: 118-126.
36. Cachofeiro V, Goicochea M, De Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2008; 111: 4-9
37. Fortuno A, Beloqui O, San JG, Moreno MU, Zalba G, Diez J. Increased phagocytic nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent superoxide production in patients with early chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005; 99: 71-75.
38. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 752-760.
39. Stenvinkel P. New insights on inflammation in chronic kidney disease—genetic and nongenetic factors. *Nephrol Ther.* 2006; 2: 111-119.
40. Li N, Karin M. Is NF-kappaB the sensor of oxidative stress? *FASEB J.* 1999; 13: 1137-1143.
41. Frick M, Weidinger F. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? *Curr Pharm Des.* 2007; 13: 1741-1750.

42. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. 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: 2449-2455.
43. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 505-521.
44. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 2490-2496.
45. Stam F, Van Guldener C, Becker A, 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 Feb; 17: 537-545.
46. Rodondi N, Yerly P, Gabriel A, et al. Microalbuminuria, but not cystatin C, is associated with carotid atherosclerosis in middle-aged adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1107-1114.
47. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004; 110: 2809-2816.
48. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003; 348: 593-600.
49. Gillespie BS, Inrig JK, Szczech LA. Anemia management in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2007; 11: 15-20.
50. Putten K van der, Braam B, Jie KE, Gaillard CA. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4: 47-57.

51. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Heparin--a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1051-1056.
52. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1803-1810.
53. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008; 74: 791-798.
54. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 429-435.
55. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, 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: 2600-2608.
56. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD) *Kidney Int.* 2005; 67: 2295-2304.
57. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev.* 2003; 7: 131-143.
58. Koch BC, Nagtegaal JE, Hagen EC, et al. The effects of melatonin on sleep-wake rhythm of daytime haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, cross-over study (EMSCAP study). *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67: 68-75.
59. Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res.* 2007; 56: 671-684.
60. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE et al. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 1376-1381.
61. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart rate turbulence. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 65-69.

62. Ewing DJ, Winney R: Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron* 1972; 9: 251-256.
63. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *European Heart Journal*.1996; 17: 354.
64. Phyllis K.Stein. Assessing Heart Rate Variability from Real-World Holter Reports. *Card Electrophysiol Rev*.2002; 6: 239-244.
65. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS. Time domain measurements of Heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; 10: 497-498.
66. Routledge HC, Chowdhary S, Townend JN. Heart rate variability—atherapeutic target? *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 85–92.
67. Hunt SA, William TA, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; 112: 154-235.
68. European Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
69. Kayıkcıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 238–245.
70. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
71. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256-262.

72. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998; 98: 1510-1516.
73. Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography *Coron Artery Dis* 1997; 8: 327–334.
74. Menezes Ada S Jr, Moreira HG, Daher MT. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 169–172.
75. Praskurnichii EA, Shevchenko OP, Makarova SV, Zhukova VA. Antihypertensive activity and effect on parameters of heart rate variability of beta-blockers carvedilol and metoprolol. *Kardiologica* 2005; 45: 17–23.
76. Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR, et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 1251–1260.
77. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patient: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications- the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52: 815–820.
78. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-397.
79. May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use? *J Diabetes Complications* 2000; 14: 7-12.
80. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. U.S. Renal Data System 2003 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda MD: National Institutes of Health; 2003.

81. Leier CV, Boudolulas H. Renal disorders and heart disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease. 5th ed. Philadelphia, Pa. : W. B. Saunders Company; 1997: 1914–1938.
82. The Japanese Society for Dialysis Statistical Investigation Committee. An overview of dialysis treatment in Japan. *J Jap Soc Dial Ther.* 1998; 31: 1–24.
83. Kurata C, Uehara A, Sugi T, et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron* 2000; 84: 312–319.
84. Weber H, Schwarzer C, Stummvoll HK, et al. Chronic hemodialysis: high risk patients for arrhythmias? *Nephron.* 1984; 37: 180–185.
85. Thomson BJ, McAreavey D, Neilson JM, Winney RJ, Ewing DJ. Heart rate variability and cardiac arrhythmias in patients with chronic renal failure. *Clin Auton Res.* 1991; 1: 131–133.
86. Lörincz I, Zilahi Z, Kun C, Matyus J, Kakuk G. ECG abnormalities in hemodialysis. *Am Heart J.* 1997; 134: 1138–1140.
87. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM* 2005; 10: 88-101.
88. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, et al. Prognostic value heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 318–325.
89. Forsstrom J, Heinonen E, Valimaki A, Antila K. Effects of hemodialysis on heart rate variability in chronic renal failure. *Scand J Clin Lab Invest.* 1986; 46: 665–670.
90. Giordano M, Manzella D, Paolisso G, Caliendo A, Varricchio M, Giordano C. Differences in heart rate variability parameters during the post-dialytic period in type II diabetic and non-diabetic ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 566–573.
91. Vita G, Bellinghieri G, Trusso A, et al. Uraemic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int.* 1999; 56: 232-237.
92. Lewis MJ. Heart rate variability analysis: a tool to assess cardiac autonomic function. *CIN: Comput, Inform, Nurs* 2005; 23: 335–341.

93. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 1480-1488.
94. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney Int*. 1981; 20: 246-253.
95. Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 444-449.
96. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976; 37: 7-11.
97. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1997; 55: 613-619.
98. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ: Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1990; 65: 391-393.
99. Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis. *Nephron*. 1975; 15: 424-429.
100. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RO, Victor RG: Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 2: 1053-1062.
101. Esforzado Armengol N, Cases Amenis A, Bono Illa M, Gaya Bertrin J, Calls Ginesta J, Rivera Fillat F. Autonomic nervous system and adrenergic receptors in chronic hypotensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 939-944.
102. Jassal SV, Coulshed SJ, Douglas JF, Stout RW. Autonomic neuropathy predisposing to arrhythmias in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997; 30: 219-223.

- 103.** Saravanan P, Davidson NC. Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3: 553-559.
- 104.** Kanbay M, Afsar B, Goldsmith D, Covic A. Sudden death in hemodialysis: an update. *Blood Purif.* 2010; 30: 135-145.
- 105.** Oikawa K, Ishihara R, Maeda T, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis. *International Journal of Cardiology.* 2009; 131: 370-377.
- 106.** Rubinger D, Revis N, Pollak A, et al. Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrol Dialysis Transplant.* 2004; 19: 2053–2060.
- 107.** Tong YQ, Hou HM. Alteration of heart rate variability parameters in nondiabetic haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 63–69.
- 108.** Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 2268–2273.
- 109.** Agarwal A, Anand IS, Sakhuja V, et al. Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 40: 489-495.
- 110.** Dursun B, Demircioğlu F, Varan HI, et al. Effects of different dialysis modalities on cardiac autonomic dysfunctions in end-stage renal disease patients. *Renal Failure* 2004; 26: 35-38.
- 111.** Koji Tamura, Hisako Tsuji, Takashi Nishiue, et al. Determinants of Heart Rate Variability in Chronic Hemodialysis Patients. *Amerikan Journal of Kidney Diseases* 1998: 602-606.
- 112.** Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 928-944.
- 113.** Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.

- 114.** Torry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, et al. Do high proinsulin and C-peptide levels play a role in autonomic nervous dysfunction? : Power spectral analysis in patients with non-insulin-dependent diabetes and nondiabetic subjects. *Circulation* 1997; 96: 1185-1191.
- 115.** Mylonopoulou M, Tentolouris N, Antonopoulos S, et al. Heart rate variability in advanced chronic kidney disease with or without diabetes: midterm effects of the initiation of chronic haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010: 1-6
- 116.** Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Yajima I, Higashi T, Iwasaka T. Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 602-606.
- 117.** Furuland H, Linde T, Englund A, Wikström B. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol* 2008; 21: 45 – 52.
- 118.** Takagi T, Ohishi M, Ito N, et al. Evaluation of morning blood pressure elevation and autonomic nervous activity in hypertensive patients using wavelet transform of heart rate variability. *Hypertens Res* 2006; 29: 977-987.
- 119.** Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560–565.
- 120.** Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Left ventricular hypertrophy and sinus variability in arterial hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94: 790–794.
- 121.** Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1073–1077.
- 122.** Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-964.
- 123.** Tsai Lung Wen, Wang Chung-Kwe, Ing Fang Yang, Ten Fang Yang: Relationship between electrolytes and heart rate variability parameters in end-stage renal failure patients before and after hemodialysis. *Anatol J Cardiol* 2007; 7: 142-144

124. : Pun PH, Lehrich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int.* 2011; 79: 218-227.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI' NA

Dr. Melek KARAKURT' a ait, "HEMODİYALİZ HASTALARINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 20.04.2011

İmza :

Başkan Prof. Dr. Mehmet YÜCESOY İmza



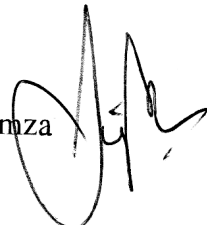
Üye Prof. Dr. Fahri BAYRAM İmza



Üye Doç. Dr. Bülent TOKGÖZ İmza



Üye Doç. Dr. İbrahim ÖZÜBÜRÜ İmza



Üye Yard. Doç. Dr. M. Hayri SİPAHOĞLU İmza

