

T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ATRİYAL ARİTMİ EŞİĞİ VE İLİŞKİLİ
RİSK FAKTÖRLERİ: KESİTSEL BİR ÇALIŞMA

Dr. Murat BOZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Alper Kıyıkım

MERSİN
2003

I. TEŞEKKÜR:

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesinden dolayı aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür eder:

Çalışmanın danışmanlığını sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Alper Kıyıkım yapmıştır ve istatistiksel planını yönlendirmiştir.

İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Atilla Yalçın ve Anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri çalışmanın sağlanmasında uygun ortamı ve şartları sağlamışlardır.

Kardiyoloji Ana Bilim Dalı öğretim görevlisi sayın Yar. Doç. Dr. Ahmet Çamsarı P-dalga dispersiyonlarını hesaplamıştır.

Özel dializ merkezlerinin sayın doktor ve yardımcı personelleri çalışmanın veri toplama aşamasında azami gayret ve önem göstermişlerdir.

I.TEŞEKKÜR.....	
II.İÇİNDEKİLER.....	
III.KISALTMALAR.....	
IV.TABLO LİSTESİ.....	
V.ŞEKİL LİSTESİ.....	
ÖZET.....	
ABSTRACT.....	
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Hemodiyaliz Hastalarında Mortalite Nedenleri.....	2
2.2.Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık.....	
2.2.1.HD Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık Türleri.....	
2.2.1.1.HD Hastalarında Kardiyak Geometrideki Değişiklikler ve Klinik Önemi.....	
2.2.1.2.HD Hastalarında Vasküler Yapı Değişiklikleri ve Klinik Önemi.....	
2.2.1.3.Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	
2.2.1.3.1.Geleneksel (Framingham) Risk Faktörleri.....	
2.2.1.3.1.1.Hipertansiyon.....	
2.2.1.3.1.2.Dislipidemi.....	
2.2.1.3.1.3.Sigara.....	
2.2.1.3.1.4.Diabetes Mellitus.....	
2.2.1.3.2.Üremi İle İlişkili Risk Faktörleri.....	
2.2.1.3.2.1.Anemi.....	
2.2.1.3.2.2.Hiperparatiroidizm ve Ca ⁺⁺ /PO ₄ ⁻ Denge Bozukluğu.....	
2.2.1.3.2.3.Hipoalbuminemi.....	
2.2.1.3.2.4.Hiperhomosisteinemi.....	
2.2.1.3.2.5.İnflamasyon.....	
2.2.1.3.2.6.Oksidatif Stres.....	
2.2.1.3.2.7.Aort Stenozu.....	
2.2.1.3.2.8.Nitrik Oksit/Endotelin Denge Bozukluğu.....	
2.2.1.3.2.9.Sempatik Hiperaktivite.....	

2.2.1.3.2.10.Uyku Bozukluğu Sendromu.....	
2.2.1.4.Hemodiyaliz Hastalarında Aritmi.....	
2.2.1.4.1.Hemodiyaliz Hastalarında Ventriküler Aritmi.....	
2.2.1.4.2.Hemodiyaliz Hastalarında Atrial Aritmi.....	
2.2.2.Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık Tanı Yöntemleri.....	
2.2.2.1.Kardiyak Geometri Değişiklikleri Tanı Yöntemleri.....	
2.2.2.2.Kardiyak Vasküler Yapı Değerlendirme Testleri.....	
2.2.2.3.Atrial Aritmi Riski Değerlendirme Testleri.....	
2.2.2.3.1.Standart 12 Derivasyonlu EKG.....	
2.2.2.3.2.Sinyal Ortalamalı EKG (SOEKG).....	
2.2.2.3.3.Holter Monitörizasyon.....	
2.2.2.3.4.Elektrofizyolojik Çalışma.....	
2.2.2.4.Hemodiyaliz Hastalarında Atrial Aritmi Tedavi Yaklaşımları.....	
3.HASTALAR VE YÖNTEM.....	
3.1.Demografik Yapı.....	
3.2.Kan Basıncı Ölçümü.....	
3.3.Laboratuvar Testleri.....	
3.4.Kan Testleri.....	
3.5.Elektrokardiyografi.....	
3.6.İstatistiksel Yöntem.....	
4.BULGULAR.....	
4.1.Demografik Bulgular.....	
4.2.Subgrub Analizleri.....	
5.TARTIŞMA.....	
6.SONUÇ.....	
7.KAYNAKLAR.....	

III. KISALTMALAR

SDBY.....	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
ABD.....	Amerika Birleşik Devletleri
EKG	Elektrokardiografi
HD.....	Hemodiyaliz
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
SVH.....	Sol Ventrükül Hipertrofisi
...	
K ⁺	Potasyum
KMP.....	Kardiyomiyopati
HT.....	Hipertansiyon
HPT.....	Hiperparatiroidizm
KBY.....	Kronik Böbrek Yetmezliği
Mİ.....	Miyokard İnfarktüsü
PTH.....	Parthormon
Ca ⁺⁺	Kalsiyum
PO ₄ ⁻	Fosfor
EKO.....	Ekokardiografi
KKY.....	Konjestif Kalp Yetmezliği
ADMA.....	Asimetrik dimetil arginin
Lp (a).....	Lipoprotein (a)
DM.....	Diabetes Melitus
CRP.....	C-Reaktif Protein
NO.....	Nitrik Oksit
AF.....	Atrial Fibrilasyon
SOEKG.....	Sinyal Ortalamalı Elektrokardiografi

-
- Tablo-1:** SDBY'li Hastaların Etyolojik Nedenlere Göre 100 Hasta Yılında Mortalite Oranları.....
- Tablo-2:** Hemodiyaliz Hastalarında Komorbid Durumların Rölatif Mortalite Risk Oranları.....
- Tablo-3:** Böbrek Yetmezliği Olan Hastalardaki Kardiyovasküler Hastalık Prevelansının Normal Popülasyon İle Karşılaştırılması.....
- Tablo-4:** SDBY’de Geleneksel ve Üremi ile İlişkili Risk Faktörleri.....
- Tablo-5:** Atrial Fibrilasyon Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler.....
- Tablo-6:** Koroner Arter Hastalığı İçin Uygulanan Non-İnvaziv Testlerin Yaklaşık Sensitivite ve Spesifiteleri.....
- Tablo-7:** Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulgu Ortalama Değerleri (± standart sapma).....
- Tablo-8:** Hemodiyaliz Hastalarında Primer Böbrek Hastalığı Dağılımı.....
- Tablo-9:** Hemodiyaliz Hastalarının Kullandığı Antihipertansif İlaç Dağılımı.....
- Tablo-10:** Hasta ve Kontrol Grubunda P-dalga Değerleri (±standart sapma).....
-

Őekil-1: Amerika BirleŐik Devletlerinde 45-54 ve 55-64 YaŐ Arası insanlarda, Kolon kanseri, AkciĐer kanseri, SDBY populasyonlarını içeren, Kronik Hastalık Populasyonundaki Beklenen YaŐam Sűreleri.....	2
Őekil-2: ABD’de EriŐkin SDBY Populasyonundaki Őlűm Nedenleri.....	
Őekil-3: Őlkemiz Verilerine Gűre eriŐkin SDBY Populsyonunda Őlűm Nedenleri.....	
Őekil-4: ABD Verilerine Gűre SDBY Populasyonunda Kardiyak Nedenlere BaĐlı Őlűm Nedenleri.....	
Őekil-5: Őlkemizde HD Hastalarında Gűrűlen Kardiyak Hastalıklar.....	

ÖZET:

Genel Bilgi: Kardiyovasküler hastalıklar, hemodiyaliz (HD) tedavisi alan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kardiyak aritmiler, HD hastalarının kardiyak ölüm nedenleri içinde %10 ile 3. sırada yer almaktadır. HD hastaları arasında atrial aritmi prevalansı yaklaşık %68, atrial fibrilasyon prevalansı ise yaklaşık %13 kadardır. HD hastalarında ventriküler aritmi özellikleri çok detaylı çalışılmış olmakla birlikte atrial elektriksel aktivite özellikleri çalışılmamıştır. Standart elektrokardiografi (EKG) trasesinde P-dalga dispersiyonu (PDD) atrial aritmi riskini belirlemede değerli bir testtir. **Amaç:** Aritmisi olmayan HD hastalarında, atrial elektriksel aktivitenin değerlendirilmesi ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. **Hastalar ve Metod:** Çalışmaya 8 ayrı HD mekezinden toplam 545 HD hastası ile yaş ve cinsiyet uyumu sağlanmış 100 gönüllü, sağlıklı birey alındı. Aritmisi olan, antiaritmik ilaç kullanan, semptomatik kardiyovasküler hastalığı olan, ötiroid kliniği olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri belirlendi. Hasta ve kontrol grubunda standart 12 derivasyonlu ve 50 mm/sn hızlı EKG uygun şartlarda çekildi. P-dalga değerleri ve PDD hesaplandı. Klinik ve laboratuvar parametrelerle karşılaştırıldı. **Bulgular:** PDD, kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (34.91 ± 11.96 ve 30.10 ± 7.71 , $p < 0.001$). Hasta grubunda; anemiklerde, diyabetiklerde, iki diyaliz arasında >3 kg fazla kilo alanlarda, vasküler aksesi kalbe yakın olanlarda PDD daha yüksek olduğu saptandı (tümü için $p < 0.05$). **Sonuç:** Atrial aritmi prediktörü olan PDD hemodiyaliz hastalarında daha yüksektir. Özellikle; anemik, diyabetik, iki diyaliz arası kilo alımı fazla olan ve vasküler aksesi kalbe yakın olan hastalarda atrial aritmi eşiği daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Atrial aritmi, EKG, hemodiyaliz, P-dalga dispersiyonu.

ABSTRACT:

Background: Cardiovascular diseases are the most important cause of morbidity and mortality in hemodialysis (HD) patients. Cardiac arrhythmias are the third most common cause of cardiac death with a 10% ratio in HD patients. The prevalences of atrial arrhythmia and atrial fibrillation are around 68% and 13% in HD patients, respectively. Although the presence of detailed studies about the characteristics of ventricular arrhythmias in HD patients, the atrial electrical activities have been little studied. P-wave dispersion (PWD) on the standard ECG line is a predictive test to detect the risk of atrial arrhythmia.

Aim: Evaluation of the atrial electrical activity and determination of the related risk factors in HD patients have been accepted as the aims. **Subjects and Methods:** 545 HD patients from eight different HD centers and 100 age- and sex-matched healthy volunteers were included. Patients with arrhythmia and symptomatic cardiovascular disease, antiarrhythmic medication users and patients without a euthyroid clinic were excluded. The laboratory and demographic features of the patients have been detected. In patient group and in controls, the standard 50mm/hour ECG with 12 derivations was performed under optimal conditions in all cases. P-wave and PWD values were measured and compared with clinical and laboratory parameters. **Results:** The PWD values were significantly higher in patient group than controls (34.91 ± 11.96 and 30.10 ± 7.71 , $p < 0.001$). PWD values were determined as higher in patients with anemia, diabetes, weight gaining > 3 kg between the dialysis sessions, and in patients with vascular access closer to the heart ($p < 0.05$ for all). **Conclusion:** PWD as a predictor of atrial arrhythmia is higher in HD patients. The threshold for atrial arrhythmia is especially lower in patients with anemia, diabetes, vascular access closer to the heart, and in patients with a greater weight gaining between the dialysis sessions.

Keywords: Atrial arrhythmia, ECG, hemodialysis, P- wave dispersion.

1. GİRİŞ:

Kardiyovasküler hastalıklar, hemodiyaliz (HD) hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalık grubu içinde aritmiler önemli bir yer tutmasına rağmen diğer morbidite ve mortalite nedenleri kadar incelenmemiştir. Hemodiyaliz hastalarında ventriküler aritmilerle ilişkin çok sayıda çalışma olmakla birlikte atrial aritmi ile ilgili çalışmalar oldukça yetersizdir.

HD hastalarında atrial aritminin; sıklığı, önemi ve patofizyolojisi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. HD hastalarında günümüze kadar yapılan çok sayıda değişik çalışmalar neticesi değişik kardiyovasküler hastalık risk faktörleri belirlenmiştir. Aynı şekilde atrial aritmi risk faktörlerinin tespitine yönelik günümüzde bugüne kadar yapılmış kesitsel bir çalışma henüz yapılmamıştır.

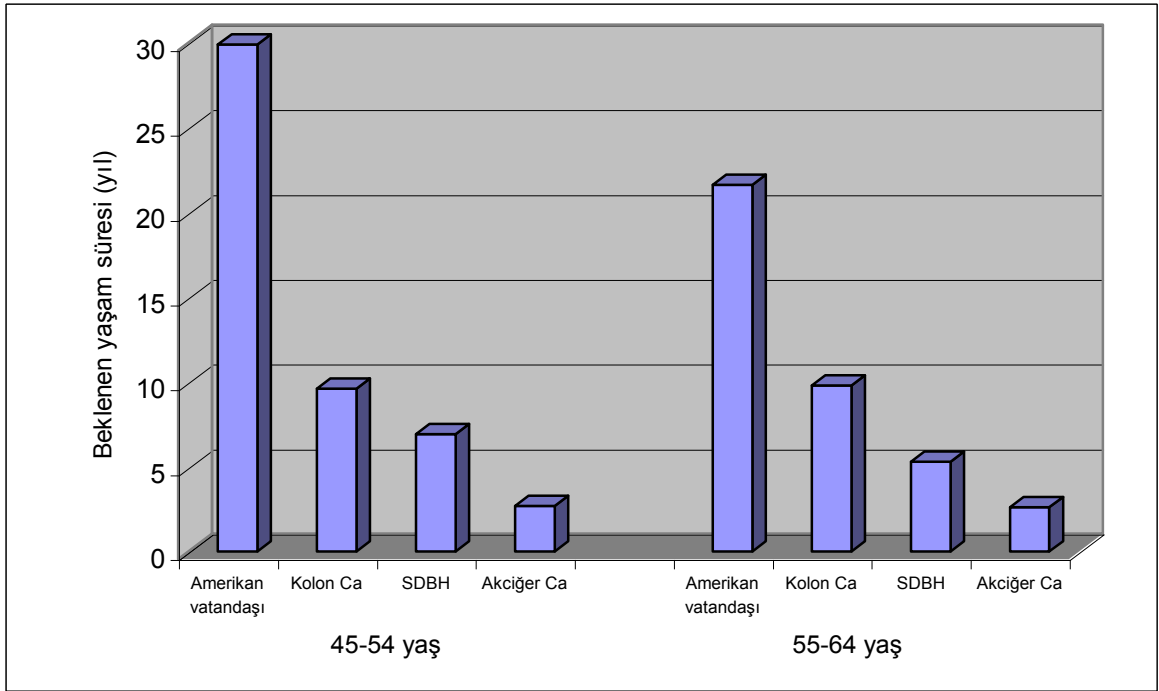
Son zamanlarda, elektrofizyolojik çalışmalarda atrial fibrilasyonu (AF) olan hastaların daha uzun interatrial sinüs implus iletim zamanına sahip oldukları gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan klinik çalışmalarda AF riski yüksek hastaların 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiografisinde (EKG) “P dalga uzunluğu” ve “P dalga dispersiyonu” gibi atriyal aritmi riskini belirlemede sıklıkla kullanılan parametrelerin uzadığı gösterilmiştir. HD hastalarında P dalga dispersiyonu ile ilgili bugüne kadar hasta sayısı az (n=25) tek çalışma mevcuttur.

Çalışmamızın amacı, invaziv olmayan ve kolay uygulanabilen bir test olan standart 12 derivasyonlu EKG ile çok sayıda HD hastasına uygulanması ile, bu hastalarda atrial elektriksel aktivitenin değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemodiyaliz Hastalarında Mortalite Nedenleri:

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) beklenen yaşam kalite ve süreleri genel topluma göre kötü seyretmeye devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 1997 yılı istatistiklerinde, kaba mortalite hızı; genel toplumda 17 ölüm/100 hasta yılı iken, diyaliz hasta toplumunda 22.7/100 hasta yılı olarak belirtilmiştir (1). Tüm yaş ve ırk guruplarında genel populusyona oranla, SDBY'li hastalarda beklenen yaşam süresi genel populusyonun üç ile altıda biri kadardır (1). Öyle ki SDBY'li hastaların prognozları kolon ve akciğer kanserleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (2) (Şekil-1).



Şekil-1. Amerika Birleşik Devletlerinde 45-54 ve 55-64 Yaş Arası insanlarda, Kolon kanseri, Akciğer kanseri, SDBY Populusyonlarını İçeren, Kronik Hastalık Populusyonundaki Beklenen Yaşam Süreleri. (ABD Renal Data Sistemi-1995)

SDBY'li hastalarda renal transplantasyonun normal toplumdakine benzer yaşam beklentisi sağlayamamasındaki sebebler; komorbid durumların (bunların çoğu renal replasman tedavisine başlanan hastaların çoğunda mevcut) sıklığının yüksek olması,

diyalizin doğal bir böbreğin tüm fonksiyonlarını tam olarak yerine getirmedeki başarısızlığı, hem transplantasyon hem de diyalizin istenmeyen sonuçları ve yan etkileridir.

SDBY'li hasta topluluğunda mortalite ile ilgili pek çok demografik faktör gösterilmiştir. İleri yaş, beyaz ırk, erkek cinsiyet daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (3). SDBY'nin nedeni de mortalite açısından önemli bir belirleyicidir. Primer böbrek hastalığı diyabetik nefropati olan hastalar, primer böbrek hastalığı glomerülonefrit olan hastalara oranla iki kat yüksek mortalite oranına sahiptir. Hipertansiyona (HT) bağlı SDBY olan hastalar ise orta derecede mortalite oranına sahiptirler (4) (Tablo-1).

1. SDBY'li Hastaların Etiyolojik Nedenlere Göre 100 Hasta Yılında Mortalite Oranları

Etiyolojik Nedenler	Mortalite (%)
Diyabetes Mellitus	23,2
Hipertansiyon	17,6
Glomerülonefrit	13,2
Diğer Nedenler	26,4

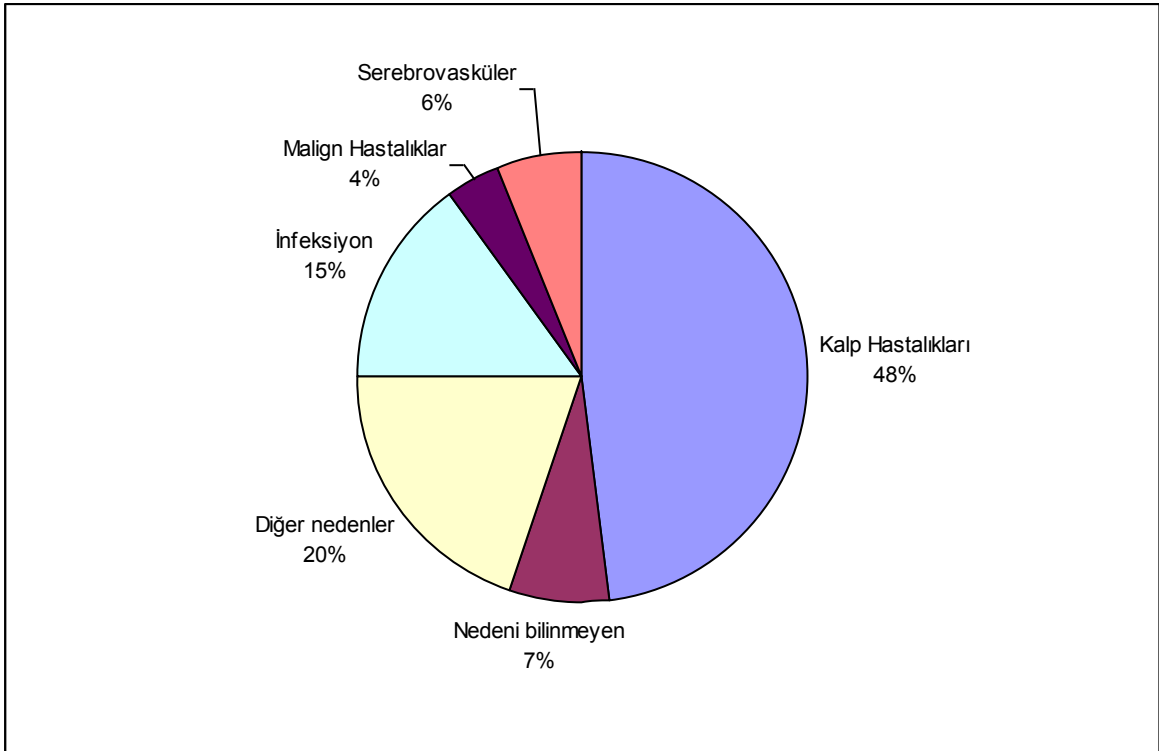
SDBY nedeniyle tedavi edilen hasta grubunda eşlik eden komorbid durumların prevalansı yüksektir ve bunların varlığının daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5) (Tablo-2).

Tablo-2. Hemodiyaliz Hastalarında Komorbid Durumların Rölatif Mortalite Risk Oranları

Komorbid Durumlar	Prevelans (%)	Rölatif Mortalite riski
Kroner arter hastalığı	45	1,44
Konjestif kalp yetmezliği	42	1,62
Aritmi	31	1,51
Periferik vasküler hastalık	22	1,62
Serobrovasküler hastalık	16	1,31
Obstrüktif akciğer hastalığı	12	1,62
Neoplazm	9	1,32

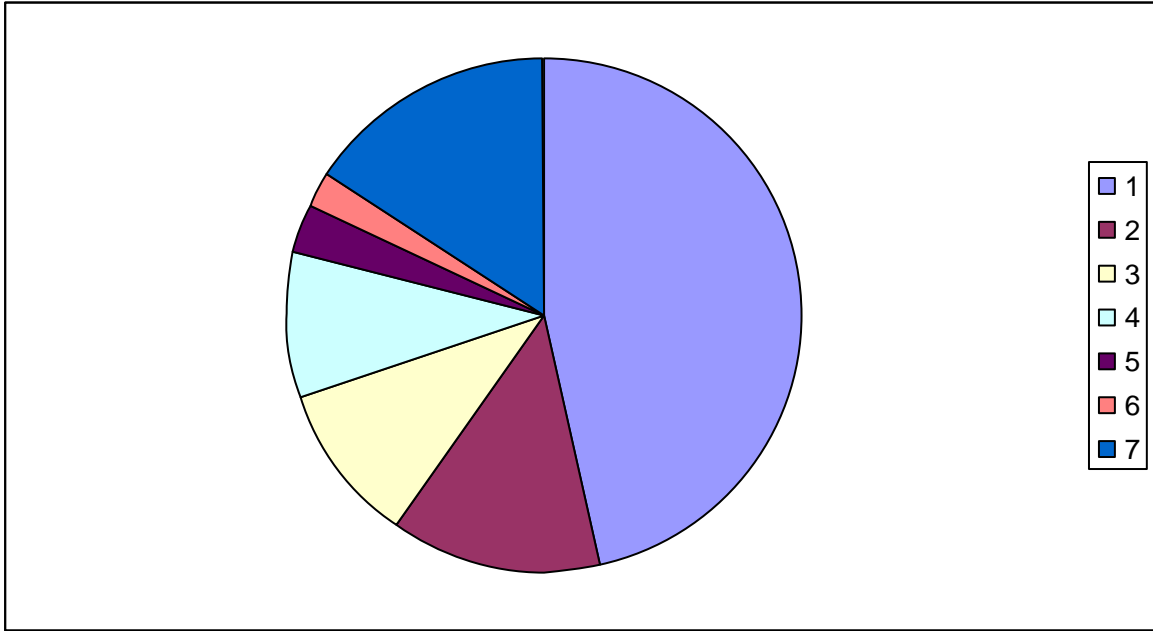
HD'ye başlayan hastalarda düşük albumin düzeylerinin mortalite riskinin en kuvvetli belirleyicilerden birisi olduğu gösterilmiştir (6). Düşük albumin düzeyinin en belirgin nedeni beslenme yetersizliğidir. ABD'de HD'ye başlayan 3400 kişilik randomize hasta grubunda yetersiz beslenen (%14) hastalarda mortalite riski %26 daha yüksek bulunmuştur (7). Bu durum bize SDBY tedavisinde beslenme terapisine daha fazla önem vermemiz gerektiğini göstermektedir.

Ölüm nedenlerinin belirlenmesi SDBY popülasyonundaki yüksek mortaliteyi anlamaya daha fazla yardımcı olmuştur. ABD Renal Data Sistemi kaynaklarına göre erişkin SDBY ölüm nedenlerinden kardiyak sebepler %48 ile birinci sırada yer almaktadır. İnfeksiyon, serebrovasküler hastalık ve maligniteler sırasıyla %15, %6, ve %4'ünü oluşturmaktadır (8) (Şekil-2).



Şekil-2. ABD'de Erişkin SDBY Popülasyonundaki Ölüm Nedenleri.

Ülkemiz verileri de, ABD Renal Data Sistemi kaynaklarına benzer verileri içermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HD tedavisine başladıktan doksan gün ya da daha sonra ölen hastaların ölüm nedenleri incelenmiştir. Ülkemiz verilerinde de kardiyak nedenler %46.4 ile en önemli ölüm nedenini oluşturmaktadır. Diğer nedenler; serobrovasküler olay (SVO) %13.4, infeksiyon %9.9, malignite %9.1, karaciğer yetmezliği %3.1, pulmoner tromboemboli %2.3 ve diğer nedenler %15.7 olarak tespit edilmiştir (9). (Şekil-3).

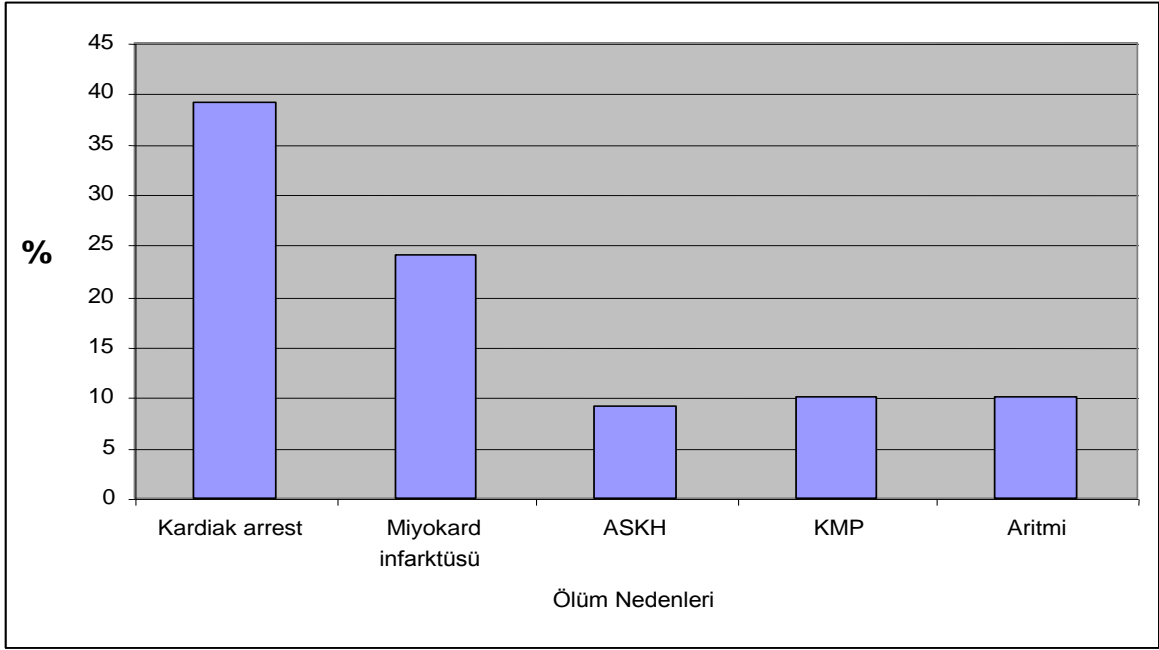


Şekil-3. Ülkemiz Verilerine Göre erişkin SDBY Populasyonunda Ölüm Nedenleri (1-Kardiyak nedenler 2- SVO 3- İnfeksiyon 4-Malignite 5- Karaciğer yetmezliği 6-Pulmoner emboli 7-Diğer nedenler).

2.2. Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyak hastalıklar HD hastalarının morbidite ve mortalitelerini belirleyen en önemli hastalık grubudur. Kardiyak risk üremik hastalarda genel populusyona oranla yirmi kat fazladır. Kardiyak nedenler tüm ölümlerin %48'ni oluşturmaktadır (2). Genç HD hastalarında da kardiyovasküler hastalık gelişim ve bu nedenlerden ölüm oranları ileri yaş HD topluluğundakine benzer niteliktedir (10). Dahası, genç HD hastalarındaki

kardiyovasküler mortalite oranlarının normal genç popülasyona göre 500 kat fazla olduğu ileri sürülmektedir (1). Kardiyak ölümlerin en önemli kısmını %39 ile ani ölüm veya kardiyak arrest oluşturmaktadır. Diğer nedenlerden; miyokardiyal infarktüs (Mİ) %24, aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) %9, kardiyomiyopati (KMP) %10 ve aritmi %10'luk yer işgal etmektedir (8, 11) (Şekil-4).



Şekil-4. ABD Verilerine Göre SDBY Popülasyonunda Kardiyak Nedenlere Bağlı Ölüm Nedenleri (ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı)

Ülkemiz verilerinde kardiyovasküler hastalıkların mortalitedeki yeri ile ilgili bir veri henüz yayınlanmamıştır.

Öte yandan, HD hastalarında mortalite çalışmalarına ek olarak kardiyovasküler morbidite çalışmaları da yapılmıştır. HD hastalarında görülen kardiyovasküler hastalık prevalansı normal popülasyona göre belirgin farklılık göstermektedir (Tablo-3).

HD tedavisine yeni başlanmış 432 hastada yapılan 41 aylık prospektif bir çalışmada HD tedavisine yeni başlanmış 432 hastada yapılan 41 aylık prospektif bir çalışmada hastalardan 133 tanesinde tedavi başlangıcında konjestif kalp yetmezliği (KKY) belirti ve

bulguları saptantığı bildirilmiştir. Bu hastaların %56'sında (n=75) takipler sırasında tekrarlayan dekompanse kalp yetmezliği kliniği geliştiği rapor edilmiştir. Diğer taraftan, HD başlangıcında KKY kliniği olmayan 299 hastanın %25'inde sonradan KKY belirti ve bulgularının geliştiği gözlenmiştir (12). Aynı çalışmada hastaların başlangıçta %22'sinde (n=95) iskemik kalp hastalığı varken, 41 aylık izlem sonunda 41 yeni hastada (%12) daha iskemik kalp hastalığı geliştiği saptanmıştır (12). Kanada'dan 496 HD hastasını kapsayan 218 günlük izlemin gerçekleştirildiği geniş bir kohort çalışma rapor edilmiştir. Bu periyot sırasında yıllık olasılığı %8 olan ve hastaneye yatış gerektiren 30 iskemik olay (Mİ veya anjina) ile yıllık %10 olasılığa karşılık gelen 40 adet hastaneye yatış gerektiren veya ek ultrafiltrasyon ihtiyacı doğuran akciğer ödemi tablosu geliştiği rapor edilmiştir (13). Rutsky ve arkadaşları (14), kronik HD tedavisi alan 1058 hastanın ortalama 13.7 yıllık izlemlerinde; 136 hastada toplam 161 kez üremik perikardit geliştiğini rapor etmişlerdir. Bunların 27 adedinin kardiyak tamponat tablosuna 30 adedinin ise kardiyak pretamponat tablosuna neden olduğunu göstermişlerdir.

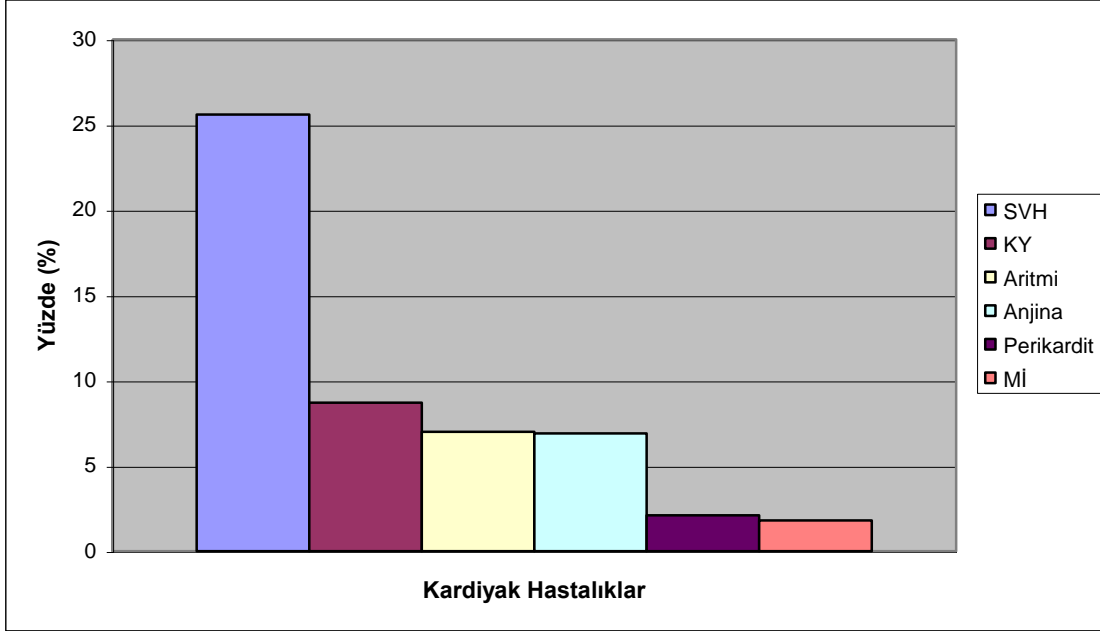
Table- 3. Böbrek Yetmezliği Olan Hastalardaki Kardiyovasküler Hastalık Prevelansının Normal Popülasyon İle Karşılaştırılması

Popülasyon	Klinik KAH (%)	SVH (EKO ile ölçülen) (%)	Klinik KKY (%)
Genel popülasyon	5–12 (yaşla değişir)	20	5 (60 yaş)
Azalmış GFH (KBY)	?	25–50	?
Hemodiyaliz	40	75	40
Periton diyalizi	40	75	40

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, KAH: Koroner arter hastalığı, SVH: Sol ventrikül hipertrofisi, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, EKO: Ekokardiyografi

Ülkemizde de HD hastalarında görülen kardiyovasküler hastalıkların belirlenmesine yönelik kesitsel araştırmalar yapılmıştır ancak prospektif çalışma yoktur. Buna göre; sol

ventrikül hipertrofisi (SVH) %25.6, KKY % 8.7, aritmi % 7, anjina pektoris % 6.9, perikardit % 2.1, Mİ %1.8 tespit edilmiştir. (15) (Şekil-6).



Şekil-5. Ülkemizde HD Hastalarında Görülen Kardiyak Hastalıklar (SVH: Sol ventrikül hipertrofisi, KY: Kalp yetmezliği, Mİ: Miyokard infarktüsü)

2.2.1. HD Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık Türleri:

HD hastalarında, kardiyovasküler hastalıkla ilgili 3 temel patolojik yapıdan bahsedilebilir;1-Kardiyak geometri değişikliği, 2-Ateroskleroz ve 3-Arterioskleroz.

2.2.1.1. HD Hastalarında Kardiyak Geometrideki Değişiklikler ve Klinik Önemi

SDBY tedavisine başlayan hastalar arasında kardiyak morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicileri olan koroner arter hastalığı (KAH) ve SVH sıklığının yüksek oranda olduğu bilinmektedir (16, 17,18). HD hastaları arteriovenöz fistül , anemi ve hipervolemiye nedeni ile volüm yüklenme kardiyomiyopatisi açısından önemli bir modeldir (19). Sol ventrikül basıncı veya volüm yükü arttığında Laplace yasası gereği normal duvar geriliminin sağlanması için miyokard hipertrofiye olur. Bu, başlangıçta faydalı bir

adaptasyon yanıtıdır (19). Bununla birlikte artan basınç veya volüm yükü kaldırılmaz ise myokard hipertrofisi maladaptasyon halini alır ve hipertrofik KMP'ye döner. Bu maladaptif süreç; bozulmuş perfüzyon, malnutrisyon, üremik toksinler ve hiperparatiroidizm (HPT) gibi yandaş risk faktörleri varlığında daha da hızlanır. Üremik hastada, miyokard dokusunda hipertrofik KMP yanında durumu daha da kötüleştiren miyokardiyal interstisyel fibrozis de gelişir (19). SVH altta yatan neden düzeltilmediğinde çoğunlukla sol ventrikül dilatasyonuna yol açar ve dilate KMP gelişir (19). SVH ve sol ventrikül dilatasyonu gibi yapısal anormallikler hem sistolik hem diyastolik disfonksiyona neden olur ve kardiyovasküler ölüm riski artar (12, 20, 21).

HD hastalarındaki kardiyak anormalliklerin HD tedavisi başlamadan önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kanada'dan bildirilen 432 hastalık kesitsel bir çalışmada HD tedavisine yeni başlayan hastaların yalnızca %16'sında normal ekokardiografi (EKO) bulguları belirlendiği rapor edilmiştir (22). Yayınlanan 275 hastalık başka bir raporda ise henüz HD tedavisine başlanmamış kronik üremik hasta grubunda %41 konsantrik SVH, %28 sol ventrikül dilatasyonu ve %16 sistolik disfonksiyon belirlenmiştir (20) (Tablo-3). Bu hasta grubunda HD tedavisine başlandıktan 17 ay sonra EKO testleri tekrarlanmış ve normal hasta oranı %13, konsantrik SVH oranı %40, Sol ventrikül dilatasyonu oranı %26 ve sistolik disfonksiyon oranı %20 olarak bildirilmiştir. HD'ye başlarken normal EKO bulgularına sahip hasta alt grubunun (n=30) 24 aylık izlemleri sonucunda, %32'sinde konsantrik SVH, %16'sında sol ventrikül dilatasyonu ve %3'ünde sistolik disfonksiyon ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu kardiyak anormallikler, KKY ve azalmış hasta yaşam süresi ile yakın korelasyon göstermiştir. Multivaryans analizlerde SVH'nin hasta surveyini belirlemede bağımsız bir prediktör olduğu savunulmuştur. Bu iki rapor göstermektedir ki

sol ventrikül sistolik ya da diyastolik disfonksiyonu prediyaliz döneminde ortaya çıkan bir sorundur ve HD tedavisi ile belirgin bir kardiyovasküler iyilik sağlanamamaktadır (20).

2.2.1.2. HD Hastalarında Vasküler Yapı Değişiklikleri ve Klinik Önemi

Yapılan klinik çalışmalarda; koroner arter hastalığı prevalansı, diabeti olmayan genç HD hastalarında %24'ten, tip-1 diyabeti olan yaşlı üremik hastalarda %85 oranına kadar çıkmaktadır (23).

HD hastalarında 2 ayrı tür damar patolojisi sık görülür; ateroskleroz ve arterioskleroz. Ateroskleroz, HD hastalarındaki iskemik kalp hastalığının en önemli nedenidir (24, 25). Genellikle küçük damar hastalığı olarak da tanımlanabilir. Diyabetik olmayan ve anjina pektoris tanımlayan HD hastalarında yapılan koroner arteriografilerin %50 kadarında büyük damarlarda lezyon saptanamamaktadır. Klasik koroner arter hastalığı tanımında ise koroner arterlerde >%50 darlık saptanması gereklidir (26). Böbrek hastası olmayanlara göre HD hastalarında koroner arter aterosklerotik plakları daha ileri düzeyde olmaya eğilimlidir, koroner arter media tabakası daha kalındır ve SVH bu lezyonlara eşlik eder (27, 28). Ancak bu farklılığın klinik önemi ile ilgili yayınlanmış bir veri yoktur. Üremik hastalarda aterosklerotik lezyonların, renal patolojisi olmayan hastalara oranla daha fazla ilerlemiş olması ilgi çekicidir. Lindner ve arkadaşları (29), üremide aterosklerozun arttığını ileri sürdüğünden beri böbrek yetmezliği olan hastalarda genel popülasyona oranla aterosklerozun daha sık olup olmadığı tartışılmaktadır. Pek çok klinik ve özellikle de otopsi çalışmalarında, HD hastalarında, özellikle de HD gören diyabet hastalarında kardiyak ve vasküler kalsifikasyon sıklığının genel popülasyondan daha fazla olduğu gösterilmiştir (30, 31, 32). Daha yeni bir çalışmada Oh J ve grubu (33) böbrek yetmezliği olan genç hastalarda dahi aterosklerozun olduğunu göstermiştir. Otopsi çalışmalarında da, böbrek yetmezliği olan hastalardaki plak boyut ve bileşimi renal problemi olmayan hastalarinki ile

karşılaştırılmıştır ve böbrek yetmezliği olan hastalarda STARY tip VII kalsifiye plak lezyon sayısı böbrek yetmezliği olmayanlara oranla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (27). Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan radyografik difraksiyon çalışmalarında bu kalsifiye plaklarda hidroksiapatit birikimi olduğu kanıtlanmıştır.

Diğer sık gözlenen bir damar patolojisi de genellikle büyük çaplı arterlerde (aorta, karotid arter) gözlenen arteriosklerozdur. Bu patoloji damar “remodeling”ini, damar elastikiyetinde azalmayı ve damarlarda kompliyans azalmasını içerir (25). Damarlarda kompliyans azalması kardiyovasküler hastalığın önemli bir belirleyicisi olan nabız basıncında artmaya neden olur (34). Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan tüm bu klinik çalışmalarda bu hastalarda artmış aterosklerotik plaklara ek olarak, özellikle aorta da daha belirgin olmak üzere arter mediasında daha fazla kalsifikasyon olduğu gözlenmiştir. Yakın zamanda yapılan tüm bu çalışmalar, daha önceleri SDBY olan hastalarda lamina elastika interna, matriks ve elastik fiberlerde kalsifikasyon olduğunu rapor eden Ibel’in (35) gözlemlerini tamamiyle doğrulamaktadır.

HD hastalarında, kardiyak arterlerdeki değişikliklere ek olarak elastik ve mürküler tip periferik arter ve venlerde de kalınlaşma görülür (36). Bunlara ilave olarak böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle yakın zamanda karotid arterdeki yapısal değişimleri tespit etmeye yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Barenbrock (37) böbrek yetmezliğindeki damar fonksiyonlarında ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak SDBY olan HD hatalarında normal hasta popülasyonuna göre karotid arter intima-media kalınlığında artış olduğunu tespit etmiştir. HD gören hastalarda olduğu gibi HD öncesi SDBY olan hastalarda da karotid arterin yapısal değişimlerini inceleyen değişik çalışmalar mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Shoji (38) HD hastalarında olduğu gibi HD’ye başlamadan önceki böbrek yetmezliği hastalarında da karotid arter intima media

kalınlığının artmış olduğunu göstermiştir. Yapılan bu çalışmalarda da görüldüğü gibi, üremik hastalardaki arter yapısındaki değişimlerin HD'ye değil, böbrek yetmezliğine bağlı olduğunu ve bu hastalarda arter yapısındaki değişikliklere yol açabilen sekonder anomaliler olabileceğini göstermektedir

Yeni makalelerde London (39) aort sertliğinin, SDBY'de kardiyovasküler mortalitenin bağımsız prediktörü olduğunu ve medial kalsifikasyondan anlamlı derecede etkilendiğini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda üremik hataların damar duvarında gözlenen mikrokalsifikasyonların oluşumunun elastik lif içindeki ve yapısındaki değişiklikler kadar, kalsiyum, fosfor ve parathormon (PTH) metabolizmasındaki değişimler ile de ilgili olduğu tespit edilmiştir (40). Özet olarak üremik hastalardaki aterogenez oluşumu renal hastalığın çok erken döneminde başlamaktadır ve yüksek kalsifikasyon oranı ile ilişkilidir.

2.2.1.3. Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri

SDBY'li hastalar kardiyovasküler hastalık ve total mortalite açısından yüksek risk ile karşı karşıyadırlar. HD hatalarındaki kardiyovasküler risk faktörleri; geleneksel risk faktörleri ve üremi ile ilişkili risk faktörleri şeklinde sınıflandırılmaktadır (Tablo-4).

2.2.1.3.1. Geleneksel (Framingham) Risk Faktörleri

Geleneksel (Framingham) risk faktörleri SDBY'deki yüksek kardiyovasküler mortaliteyi tam olarak açıklamaz. Yapılan randomize klinik çalışmalarda; böbrek hastası olmayan, 50 yaşında, sigara içen, Mİ geçirmiş, sistolik kan basıncı 140 mmHg, serum kolesterol değeri 190 mg/dl olan bir hastanın beklenen kardiyovasküler ölüm hızı ilk 5 yıl içinde %5.4 bulunmuştur. Aynı çalışmada bu risk faktörlerine sahip olan bir HD hastasında beklenen ölüm riski 10 kat daha yüksek bulunmuştur (41). Aynı risk faktörlerine sahip HD'ye giren ve girmeyen hastalar arasındaki kardiyovasküler mortalite oranlarındaki

farklılık, SDBY’de geleneksel risk faktörlerinin bu hastalardaki kardiyovasküler mortalitenin yalnızca bir kısmından sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun olası nedeni, üremik popülasyonda geleneksel risk faktörlerinin (HT, dilipidemi, sigara, diabet) daha yüksek oranda bulunması olarak açıklanmaya çalışılmıştır (42).

SDBY’deki kardiyovasküler morbidite ve mortalite epidemik boyutlarda bir problemdir. ABD Renal Bilgi Sistemi’nde, HD’ye giren yaşlı hastalardaki mortalite oranı genel popülasyondaki kontrol grubuna göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur. Diyaliz popülasyonu ve genel popülasyon arasındaki kardiyovasküler mortalite farkı genç yaşlarda daha belirgindir. HD hastalarında, daha genç yaşlarda (25-35 yaş) moratalite farkının 500 kata kadar çıkabildiği tespit edilmiştir (1).

Tablo.4. SDBY’de Geleneksel ve Üremi ile İlişkili Risk Faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri	Üremi ile ilişkili risk faktörleri
Artmış yaş	Hipoalbuminemi
Erkek cinsiyet	Hiperhomosistinemi
Hipertansiyon	Anemi
Yüksel LDL kolesterol	Anormal Ca ⁺⁺ /PO ₄ dengesi ve HPT
Düşük HDL kolesterol	Hacim yüklenmesi ve elektrolit imbalansı
Diabetes Mellitus	Oksidatif stres
Sigara	İnflamasyon
Fiziksel inaktivite	Malnütriston
Menapoz	Trombojenik faktörler
Ailede kardiyak hastalık öyküsü	Uyku Bozukluğu
Sol ventrikül hipertrofisi	NO/Endotelin denge bozukluğu

LDL, Düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; NO, Nitrik oksid

2.2.1.3.1.1. Hipertansiyon

Geleneksel (Framingham) ve aynı zamanda hemodinamik risk faktörlerinden olan HT kardiyovasküler komplikasyon gelişiminde açık bir öneme sahiptir. Genel popülasyonda; SVH, koroner arter hastalığı, inme ve ölüm için iyi bilinen bir risk faktörüdür (43). HT, HD hastalarında da oldukça sık karşılaşılan bir problemdir. HD

hastalarının yaklaşık %80-90 kadarı diyaliz tedavisi başlangıcında hipertansiftirler. Bununla beraber, etkin bir diyaliz ve özellikle sıvı ve tuz kontrolüne bağlı olarak HD tedavisinin ilk yılı bitiminde sıklığı %25-30'lara düşmektedir (44). HT'nin HD hastalarının mortalitesinin en büyük sebebi olduğunu ileri süren kaynakların sayısı oldukça fazladır (25, 34, 45, 46). Bazal kardiyak fonksiyonun (EKO ile ölçülen sol ventrükül yapısı ve fonksiyonu) uygun şekilde kontrol edildiği diyaliz hastalarında yapılan tek prospektif gözlemsel çalışmada 10 mmHg ortalama kan basınç artışının KKY gelişimi açısından %44 daha yüksek risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Ayrıca aynı çalışmada SVH ve KKY olan HD hastalarının mortalite risklerinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. KKY, sıklıkla kan basıncı düşüklüğü ile birliktelik gösterir. Bu yüzden düşük kan basıncı bu hastalarda kardiyovasküler mortalitenin bir risk faktörü olmaktan çok ağır kardiyak hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

2.2.1.3.1.2. Dislipidemi

SDBY hastalarında dislipidemi, kalitatif ve/veya kantitatif olarak tanımlanabilir.

SDBY hastalarının lipit profilleri değişkendir. Çoğunlukla bu hastalarda artmış trigliserit, azalmış HDL (Düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerine raslanmaktadır (48, 49). SDBY hastalarının serum kolesterol seviyeleri genel popülasyona benzer hatta çoğunlukla daha düşüktür. Bu, SDBY popülasyonundaki malnütrüsyondan kaynaklanabilir (50). Diyaliz hastalarında yapılan gözlemsel çalışmalarda bu hastalarda düşük kolesterolün yüksek risk olduğunu göstermiştir (51,52). Fakat bu, SDBY popülasyonunda hiperkolesteroleminin amaçlanması anlamına gelmez. Aksine bu hastalar sekonder koruma amacı ile uygun şekilde tedavi edilmelidirler (52, 53). SDBY popülasyonunda Lipoprotein-a'nın (Lp (a)) arttığı ve çapraz kesitli çalışmalarda KAH ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (54, 55, 56). Fakat bu güne kadar Lp (a)'nın kardiyovasküler komplikasyonların bir

göstergesi olduğunu inceleyen longitünel çalışmalar olmadığı gibi Lp (a) düzeyini azaltan selektif farmakolojik bir yaklaşımın kardiyovasküler hastalık riskini azalttığıyla ilgili çalışma da yoktur.

2.2.1.3.1.3. Sigara

SDBY populasyonunda kardiyovasküler mortalite için çok önemli bir risk faktörüdür. Yakın zamanda sigaranın ağır HT'li hastalarda renal hastalığın progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57).

2.1.3.1.4. Diabetes Mellitus

Diyabetik nefropati, SDBY'nin tüm dünyada en sık nedenidir. Bu hasta gurubunun kardiyovasküler hastalık açısından çok yüksek riske sahip oldukları bilinmektedir (4). Genel popülasyonda dibete melitus (DM), HT ve dislipoproteinemi gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (52, 58).

2.2.1.3.2. Üremi İle İlişkili Risk Faktörleri

2.2.1.3.2.1. Anemi

Hemodinamik ve aynı zamanda üremi ile ilişkili risk faktörleri gurubundan olan anemi, HD hastalarında önemli bir kardiyak risk faktörüdür. Anemi sadece yaşam kalitesini değil süresini de etkilemektedir. Ağır anemisi olan (hemotokrit < %27) HD hastalarında ölüm riski, orta derecede anemisi (hemotokrit= %31-33) olanlara oranla %60 daha yüksek bulunmuştur (59). Ağır anemi, SVH'nin patofizyolojisindeki en önemli faktörlerdendir (60). Çünkü çalışmalar aneminin düzeltilmesinin arterial kan basıncından bağımsız olarak SVH'de kısmi gerileme sağlandığını göstermiştir (61, 62).

2.2.1.3.2.2. Hiperparatiroidizm ve Kalsiyum-Fosfor Denge Bozukluğu

Hiperparatiroidizm; HD hastalarında kardiyovasküler hasarı tetikleyebilecekleri veya arttırabilecekleri gösterilmiştir. HPT miyokardiyal biyoenerjistiklerde bozulmaya ve

miyokardiyal iskemiye yol açabilmektedir (63, 64). HPT, dislipidemi (65) ve SVH ile (66) de ilişkili bulunmuştur. İntertisyel miyokardiyal fibrosis gelişmesinde ve miyositlerin ölümünde HPT'in etkili olabileceği gösterilmiştir (67). Aşırı fibrozis, basınç yüklenmesine verilen hipertrofik cevabın artmasından sorumlu olabilmekte ve sekonder HPT olanlarda dilate KMP ve KKY gelişimine neden olabilmektedir (68).

Kalsiyum (Ca⁺⁺)- Fosfor (PO₄⁻) Denge Bozukluğu; Gözlemsel çalışmalarda belirgin hiperfosfateminin (>7.8 mg/dl) artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Daha yakın zamanda yapılan çalışmalar daha düşük hiperfosfateminin (>6.5 mg/dl) kardiyovasküler komplikasyonların tetikçisi olabileceğini göstermiştir (70).

2.2.1.3.2.3. Hipoalbuminemi

HD hastalarında, metabolik risk faktörlerinden olan hipoalbumineminin yapılan pek çok klinik çalışmada mortalite ile çok önemli bir birlikteliği olduğu gözlenmiştir. Hipoalbumineminin olumsuz etkilerinin kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığında olduğu gibi özellikle kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkili olduğu görülmüştür (6, 7, 71).

2.2.1.3.2.4. Hiperhomosisteinemi

Homosistein eliminasyonu böbreklerden sağlanır. Bu nedenle, SDBY'li hastalarda sıktır ve bu hastalarda ateroskleroz ve tromboembolik vasküler hastalık gelişimine yol açabileceği tespit edilmiştir (72).

2.2.1.3.2.5. İnflamasyon

C-Reaktif protein (CRP) ile ölçülen inflamasyon genel popülasyonda ateroskleroz ve major kardiyovasküler komplikasyonların patogenezinde birincil öneme sahiptir. Diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda CRP'nin ölüm ve kardiyovasküler komplikasyonların güçlü bir prediktörü olduğu ortaya çıkmıştır (73).

2.2.1.3.2.6. Oksidatif Stres

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) damar duvarındaki oksidatif modifikasyonunun aterogenezde önemli bir basamak olabileceği gösterilmiştir (74). SDBY’de artmış oksidatif stres kardiyak mortalite için önemli bir metabolik risk faktörü kabul edilmektedir (75,76). SDBY’de artmış oksidan strese yol açan mekanizmalar arasında, üremide endojen antioksidanların konsantrasyonlarının azalması ve devam eden düşük dereceli inflamatuvar süreçten kaynaklanan oksidan üretiminin artması sayılabilir (77).

2.2.1.3.2.7. Aort Stenozu

Hemodinamik risk faktörlerinden olan aortik stenoz, HD hastalarında sıklıkla oluşmaktadır. Aortik stenoz konsantrik SVH’yi indükler (78,79). HD hastalarında HPT ile ilişkili olarak kalsifik aort stenozunun progresyonu çok hızlı olabilmektedir (80).

2.2.1.3.2.8. Nitrik Oksit/Endotelin Denge Bozukluğu

Orta ve ağır böbrek yetmezliğinde nitrik oksit (NO) üretimi azalır ve bu fenomen NO sentazın endojen inhibitörlerinin birikmesine bağlıdır. Diğer taraftan KBY hastalarında endotelial disfonksiyon yaygın bir fenomendir. Bu fenomen SVH ve geniş damar aterosklerotik hastalıklarıyla oluşan morbidite ve mortaliteyi etkileyebilir. Çeşitli çalışmalarda sonuçlar NO sentez inhibisyonunun diyaliz hastalarında endotelial disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (81). Çeşitli çalışmalarda plazma asimetrik dimetil arginin (ADMA) konsantrasyonunun aterosklerotik komplikasyonlarla ilişkisi ve kardiyovasküler olayları başlatabileceği görülmüştür (82).

2.2.1.3.2.9. Sempatik Hiperaktivite

Yapılan değişik çalışmalarda plazma norepinefrinini SDBY’de yüksek bulunmuş ve bu çalışmalara dayanarak kronik böbrek yetmezliği (KBY) artmış sempatik aktivite ile ilişkili bulunmuştur (83). Sempatik aktivitenin artık arteriyal basınc artışı ve miyokardiyal hipertrofi gibi etkilerle SVH ve diğer kardiyovasküler olaylara yol açabildiği bilinmektedir (84).

2.2.1.3.2.10. Uyku Bozukluğu Sendromu:

SDBY’da uyku apnesi sıktır (%30) ve nokturnal hipoksemi; arteriyal basıncda nokturnal artış, konsantrik hipertrofi ve kötü kardiyovasküler olaylarla ilişkidir (85).

Diyaliz hastalarında kardiyovasküler riskin azaltılması kesinlikle en öncelikli olaydır. Bu durumda “kanıta dayalı olarak” risk faktörlerini düzeltebiliriz. Diyaliz hastalarında HT’in uygun tedavi edilmesi gerektiği ve sigaranın bırakılması tartışmasız olmasına rağmen, homosistein düzeyleri, sempatik aktivite ve ADMA’a yönelik tedavinin SDBY’de kardiyovasküler hastalıkları azalttığına yönelik çalışma yoktur. řu anda var olan kardiyovasküler tedavi, anemi tedavisi ve hiperfosfatemi tedavisi üzerine yoğunlaşmaktadır. Fakat acı gerçek renal fonksiyonu bozuk hastaların Mİ gibi acil durumlarda dahi yeterli yoğunlukta kardiyovasküler tedavi alamıyor olamalarıdır.

2.2.1.4. Hemodiyaliz Hastalarında Aritmi

HD hastalarında aritmi riskinin ne olduğu tartışmalı durumdadır. Bununla birlikte, sürekli ayaktan periton diyaliz hastalarına göre HD hastalarında aritmi riskinin daha yüksek olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır (86). İlginç olarak, HD hastalarında aritmiler HD işlemi sırasında ya da işlemden sonraki ilk birkaç saat içinde ortaya çıkmaktadır. KBY olmayan hastalarda SVH ve KAH’ın aritmi riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. SVH ve KAH, SDBY’si olan hasta topluluğunda da en sık görülen kardiyak sorunlar içerisinde yer

almaktadır. Aynı zamanda, bir yandan MI'ye diğer yandan da aritmi gelişimine katkıda bulunarak, kardiyak morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerini oluşturmaktadırlar (89). Ek olarak; potasyum (K^+), kalsiyum (Ca^{++}) ve magnezyum (Mg^{++}) gibi kardiyak iletimi etkileyebilen elektrolit düzeyleri HD hastalarında sıklıkla anormaldir ve hızlı dalgalanmalar gösterir. HD tedavisi sırasında ortaya çıkan; hipoksi, kan basıncı değişiklikleri gibi komplikasyonlar ile HD sırasında kullanılan diyaliz solüsyon kompozisyonu ve diyaliz membran tipinin de kardiyak iletiyi değiştirebileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte net bir kanıt bulunmamaktadır. Tüm bu nedenlerle, bu hastalarda kardiyak aritmiler sık olabilir. Tüm bu karışık faktörlerin varlığı, HD hastalarında aritmilerin değerlendirilmesi ve tedavi edilmesinin neden zor olduğunu açıklamaktadır.

SDBY'li hastalarda kardiyak aritmi ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda ileri yaş, önceden var olan bir kalp hastalığı, SVH ve dijital tedavisinin daha yüksek sıklıkta ve daha ağır kardiyak aritmiler ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (90). Diyaliz arası dönemde olduğu gibi HD sırasında da aritmilerin sıklığı ve ağırlığında kayda değer farklılıklar vardır. Bu faktörler nedeni ile SDBY'de aritmilerin sıklığı veya klinik önemi hakkında bir fikir birliği bulunmamaktadır.

HD ile ilişkili aritmi riski tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar HD ile aritmi riskini ilişkili bulurken (91) bazıları (92) diyalizin aritmojenik olmadığını iddia etmişlerdir. Bir merkezde 1973'ten 1985'e kadar HD olan hastalardaki 86 ani ölüm vakası gözden geçirildiğinde, bu olayların %64'ünün merkez dışında geliştiği görülmüştür (93). Diyaliz merkezi dışında olan ani ölümün mekanizması peridiyalitik dönemdekinden farklı olabilir. Peridiyaliz aritmiler, artmış otamatisiteden veya HD sırasında oluşan akut hemodinamik ve biyokimyasal değişikliklere sekonder tetikleyici mekanizmalardan kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda bu ölümler, böbrek yetmezliğinin sonucu olan kronik hemodinamik,

biyokimyasal ve miyokarddaki yapısal değişikliklerden kaynaklanabilir. Volüm artışı gibi HD seansları arasındaki geçici hemodinamik değişiklikler merkez dışındaki olaylarda önemli rol oynayabilir.

Hepsinde olmamakla beraber bazı çalışmalarda HD hastalarında KAH ile daha yüksek aritmi sıklığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (94). Ayrıca SDBY’de SVH’in aritmi ile olan ilişkisi tam olarak dökümente edilememiş ve diyaliz hastalarında SVH’in fatal aritmilerin (ani ölüm) nedeni olup olmadığı tam olarak netlik kazanmamıştır.

Diyalizin, diyaliz solüsyon ve malzemeleri ile diyaliz protokollerinin ritim bozukluklarına etkisi hakkında değişik fikirler mevcuttur. Bazı çalışmalar, diyaliz sırasında ve erken postdiyaliz periyotta prematür ventriküler kontraksiyonların daha yüksek sıklığa sahip olduğunu gösterirken bazı çalışmalar ise herhangi bir farklılık olmadığını göstermiştir (95).

Diyaliz metodu, membran ve solusyonların aritmi insidansı üzerine direkt etkisi olmadığı halde, diyalizle ilişkili hipotansiyon, diyaliz tipinden bağımsız olarak yüksek dereceli ventriküler aritmiyi presipite eden önemli bir faktör gibi görünmektedir (96).

HD hastalarında digoksin kullanımı özellikle postdiyaliz döneminde (bu dönemde hem hipokalemi hem de relatif hiperkalemi gelişebilir) aritmiyi tetikleyebilir (94,97).

2.2.1.4.1. Hemodiyaliz Hastalarında Ventriküler Aritmi

Ani kardiyak ölümler HD hastaları arasında %7-10 olan total yıllık mortalitenin %15-38’inde sorumludur (98). HD hastalarındaki ani kardiyak ölümlerin %36’sı HD sırasında veya hemen sonrasında olmak üzere diyaliz merkezinde gelişir, diğerleri ise diyaliz merkezi dışında olur (99). Pek çok klinikte ani ölümün en sık nedeni ventriküler aritmidir ve kronik HD hatalarında daha sık görülmektedir (100). SDBY popülasyonunda ventriküler aritmiler hastaların %56-76’ında, prematür ventriküler kompleksler ise %14-

21'inde saptanmıştır (88). 24 saatlik holter ile monitörize edilen 92 HD hastasının %27'sinde prematür ventriküler kontraksiyonlar ve ventriküler taşikardi gibi yükek dereceli ventriküler aritmiler bulunmuştur (101). KAH varlığında yüksek dereceli ventriküler aritminin sıklığı artmış ve bu da artmış kardiyak mortalite ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (100). Ventriküler aritmi gelişmesinde yapısal ve geçici fonksiyonel faktörlerin etkileşimi rol oynayabilir (102).

Kronik iskemik hastalıkla ilişkili olanlar da dahil ventriküler taşikardilerin çoğundan “re-entry” mekanizmasının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Re-entry de geçikmiş iletim önemli rol oynamaktadır. Deneysel üremik hayvanlarda ve HD tedavisi alan hastalarda çeşitli klinik çalışmalar yapılmış; bu hastalarda geçikmiş iletime yol açabilecek ve re-entry tipinde ventriküler aritmiye yatkınlık sağlayabilecek intertisyel miyokardiyal fibrosisin etyolojide oldukça önemli olduğu gösterilmiştir (103).

2.2.1.4.2. Hemodiyaliz Hastalarında Atrial Aritmi

HD hastalarında atrial aritmi sıklığı, önemi ve patofizyolojisi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Yapılan çapraz kesitsel çalışmalarda, atrial aritmilerin prevalansı %68-88 arasında bulunmuştur (95). HD hastalarında, bradiaritmiler ve atrial taşiaritmiler dışında atrial aritmilerin çoğunun klinik ve hemodinamik önemi azdır (101).

Günlük klinik uygulamalarda tedavi gerektiren en sık kalp ritim bozukluklarından birisi atrial fibrilasyondur (AF). AF insidansı yaşla ve yapısal kalp hastalığı ile birlikte artmaktadır. Böbrek hastası olmayan populasyon çalışmalarında, yaş kategorileri arasında büyük prevalans farklılıkları mevcuttur. AF prevalansı; genç erişkinlerde % 0.5'ten düşük, 40-70 yaşları arasında % 1.5, ve 70 yaş üzerinde ise %10'dan fazladır (104). AF'in en sık nedenleri arasında hipertansif, iskemik ve valvüler (mitral darlığı ve aort darlığı gibi) kalp

hastalığı ile perikardit, dilate KMP, elektrolit denge bozuklukları ve otonom disfonksiyon yer alır (105). Atrial aritmi oluşumuna yardımcı olan faktörler tablo-5'te sunulmuştur

Tablo- 5. Atrial Fibrilasyon Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

AF'nin geriye dönüşümlü muhtemel nedenleri

- Elektrolit anormalilikleri
- İntoksikasyonlar: etanol, metanol, karbon monoksit
- Kardiyotorasik cerrahi
- Elektrik çarpması
- Pulmoner tromboemboli
- Diğer pulmoner hastalıklar
- Hipertiroidizm

AF ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar

- Sistemik hipertansiyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Kalp kapak hastalıkları
- İnflamatuar atrial hastalıklar: miyokardit, perikardit
- İnfiltratif atrial hastalıklar: amiloidoz, yaşla ilişkili fibrotik değişiklikler
- Koroner arter hastalığı
- Atrial tümör ya da metastazlar
- Konjenital kalp hastalıkları: atrial septal defek, Ebstein's anomalisi

AF ile ilişkili nörojenik ve otonom faktörler

- Vagal tonus artışı
- Adrenerjik hiperaktivite: kronik böbrek yetmezliği, anksiyete, feokromositoma ve egzersiz
- Subaraknoid kanama

AF'de bugüne kadarki en geçerli elektrofizyolojik mekanizma; atriumda mekanik ve elektrikselsen kronizasyonu bozan, atrioventriküler düğümde değişken penetrasyon ve iletme neden olan ve sonuç olarak düzenli ventrikül yanıtı oluşturan, çok sayıda atrium re entry dalga derivelere dir (106). AF, dezorganize atrial depolarizasyon nedeniyle oluşan re-entran dalgalar ile karakterizedir. Bu elektrofizyolojik mekanizmada, artmış atrial çap, kısalmış atrial refrakter periyot ve azalmış iletim hızı kritik rol oynamaktadır.

Atrial taşiaritmiler; hızlı ventriküler cevap, anjina pectoris, hipotansiyon ve ciddi hemodinamik bozukluklar ve hatta daha malign ventriküler aritmilere yol açabilmesi

açısından büyük önem taşımaktadır (95). Pek çok HD hastasında bu anormalliklerin biri veya birkaçı birlikte bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalara göre SDBY popülasyonunda tahmin edilen AF sıklığı yaklaşık olarak % 13 olarak bulunmuştur (107). Bununla birlikte HD hastalarında genel toplumdaki neden daha yüksek bir AF riski bulunduğu, bu riskin hangi faktörlere bağlı olduğu, atriyal artimi prediktörü olduğu kabul edilen bazı testlerin HD hastalarında nasıl sonuçlara ve verimliliğe sahip olduğu bilinmemektedir.

2.3. Hemodiyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık Tanı Yöntemleri

HD hastalarının kardiyak değerlendirilmesindeki en ucuz ve en az invaziv yöntem periyodik öykü alma ve fizik muayenedir. Ancak bu tek başına yeterli değildir. Genel popülasyonda olduğu gibi, HD hastalarında da kardiyak olayların önemli bir kısmı asemptomatiktir. Özellikle diabetiklerde sessiz iskemi (108) insidansı çok yüksektir. SDBY'si olan yüz diabetik hastada, anjiyografik olarak KAH bulunan hastaların %75'inde tipik anjina semptomlarının olmadığı görülmüştür (109). Bu nedenle tarama testlerine sıklıkla başvurulmaktadır.

2.3.1. Kardiyak Geometri Değişiklikleri Tanı Yöntemleri

Perikardial effüzyonların ve eşlik eden valvüler lezyonların tespitinde olduğu gibi SDBY'de ventrikül yapı ve fonksiyonun değerlendirilmesinde EKO oldukça faydalıdır. Diyaliz hastalarında EKO'nun optimum zamanlamasındaki başarısızlık bu faydayı azaltabilir. Bu nedenle bu test hasta övolemik iken yapılmalıdır (110) Kalp yetmezliği, ve KMP'nin asemptomatik göstergelerinin taranmasında EKO kullanılabilir. Pek çok merkezde diyalize başlangıçta EKO yapmak ve eğer klinik problem gelişirse veya klinik problem gelişmeksizin iki yıllık aradan sonra EKO'yu tekrarlamak rutin hale gelmiştir. Doppler EKO kalp odacıkları, kapaklardan geçen ve büyük damarlardaki kan akımı

hakkında bilgi sağlayarak kalbin hemodinamik değerlendirilmesine ve diastolik fonksiyon ile ilgili ölçümlerin yapılmasına olanak sağlar. Sol ventrikül duvar hareketlerini ve sol ventrikül boyutlarını tahmin etmede en faydalı olan M-mod ekokardiyografidir.

2.3.2. Kardiyak Vasküler Yapı Değerlendirme Testleri

Egzersiz temelli stres testlerinin HD hastalarında KAH'ı için yapılması faydalı değildir. Çok sayıda hasta uygun egzersiz seviyelerine ulaşabilir, bu da testin sensitivitesini (duyarlılığını) azaltır. Farmakolojik stresörlerle beraber Thallium-201 miyokardiyal görüntülemenin kullanımı KAH tespitinde orta derecede sensitiftir fakat sonuçları değişkendir ve diyaliz hastalarında doğruluğu azalır (111).

EKO'nun KAH tespitinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. KAH varlığını göstermenin ötesinde, iskeminin yeri ve yaygınlığı hakkında bilgi sağlayabilir.

Belkide SDBY'de KAH tespitinde en yüksek derecede duyarlılığı nedeniyle Dobutamine stres ekokardiyografi umut vericidir (112). Bununla birlikte tüm merkezlerde bulunmamaktadır. KAH taramasında en faydalı non-invaziv tarama testlerinin duyarlılıkları birbirinden farklıdır (113, 114, 115, 116) (Tablo-6).

Tablo-6. Koroner Arter Hastalığı İçin Uygulanan Non-İnvaziv Testlerin Yaklaşık Sensitivite ve Spesifiteleri.

Test	Böbrek hastalığı olmayan		Böbrek hastalığı olan	
	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Egzersiz elektrokardiogram	50–85	85	*	*
Egzersiz thallium-201	82	91	67	62
Dipyridamole thallium-201	79	76	37–86	73–79
Adenosine thallium-201	83	75	?	?
Egzersiz ekokardiyografi	76–84	95	*	*
Dobutamine ekokardiyografi	72–89	85–95	69–95	95
Dipyridamole ekokardiyografi	52–60	95		

*Egzersiz testlerinin sensitivite ve spesifisiteleri üremik hastaların sınırlı egzersiz kapasitelerinden olumsuz etkilenmektedir.

HD hastalarında, KAH tanısında kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi altın standart testlerdir. Ayrıca perkütan translümenal koroner anjiyografi (PTCA) uygulamasında ve revaskülerizasyon cerrahisi öncesinde de önemlidir. Bu anürik HD hastalarında dikkate alınmayabilir fakat diyalizin uygunluğu için rezidüel renal fonksiyona kuvvetle bağımlı olan periton diyalizi hastalarında çok büyük bir problemdir. Anürik hastalarda kontrast maddelerle ilgili en önemli klinik problem, sınırda kardiyak kapasitesi olan hastalarda hipervolemi semptom ve bulgularının gelişmesidir. Eğer revaskülerizasyon gerekli bir seçenek olarak kabul edilirse semptomatik iskemik kalp hastalığı olanlar koroner anjiyografi ile araştırılmalıdırlar.

2.3.3. Atriyal Aritmi Riski Değerlendirme Testleri

2.3.3.1. Standart 12 Derivasyonlu EKG:

EKG ve ritim şeritleri, kalp ritmi bozukluklarının tanısı için doğrudan ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Pek çok aritmi için yalnızca P dalgası ile QRS'nin morfolojisi, zamanlamaları ve vektörlerinin tespiti analiz için yeterlidir.

AF, elektrokardiografik olarak, hem hız hem de ritim açısından oldukça düzensiz bir atrium aktivitesi ile karakterizedir. Atrial fibrilasyon dalgaları standart EKG'de en iyi prekordiyal V₁ derivasyonunda görülür. Bununla birlikte II, III ve aVF ekstremite derivasyonlarında da net olarak seçilebilir. AF dalgaları oldukça büyük, kaba olabildikleri gibi neredeyse farkedilmeyecek kadar küçük de olabilmektedir.

Son zamanlarda, elektrofizyolojik çalışmalarda AF'si olan hastaların daha uzun interatrial sinüs implus iletim zamanına sahip oldukları gösterilmiştir. (117) Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda AF riski yüksek hastaların 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiografisinde (EKG) "P dalga uzunluğu" ve "P dalga dispersiyonu" gibi atriyal

aritmi riskini belirlemede sıklıkla kullanılan parametrelerin uzadığı gösterilmiştir (118). P dalga dispersiyonu aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{P-dalga dispersiyonu} = \text{Maksimum P dalga uzunluğu} - \text{Minimum P dalga uzunluğu}$$

Nonivaziv ucuz ve kolay uygulanabilmesi açısından atrial aritmi riskinin saptanmasında son zamanlarda uygulanmaya başlanmış bu yöntemin incelenmesine yönelik böbrek hastası olmayan hastalarda (119) ve HD hastalarında son zamanlarda yapılmış çalışmalar sıklık kazanmıştır. Ancak, HD hastalarında yapılmış hasta sayısı az tek çalışma bulunmaktadır (120). P dalga uzunluğu ve dispersiyonun artma kriteri normal popülasyonda tanımlanmış olmakla (normale göre daha fazla artmış P dalga dispersiyon süresi) birlikte HD hasta popülasyonunda bunu saptamaya yönelik sağlıklı veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, atriyal aritmiyi predikte etmesi bakımından oldukça değerli olan P dalga uzunluğu ve P dalga dispersiyonu parametrelerin daha geniş HD hasta grubunda incelenmesi gerektiği düşünülmüş ve tarafımızdan bu çalışma hayata geçirilmiştir.

2.3.3.2. Sinyal Ortalamalı EKG (SOEKG):

Kalp hızı değişkenliği, baroreseptör duyarlılığı, mortalite riski ve hayatı tehdit edici aritmi riski ile ilgili bilgiler verebilmesi açısından önemli bir aritmi riski belirleyici prediktif bir yöntemdir. Ventriküler aritmi ve ani ölüm riski yüksek olan hastaların tanımlanmasında SOEKG kullanılmaktadır. Bu tekniğin diyaliz hastalarındaki ventriküler aritmilerin oluşum riski ve tespiti için kullanımı ile ilgili olarak son zamanlarda yapılmış değişik çalışmalar mevcuttur (121). Son zamanlarda, SOEKG'nin böbrek yetmezliği olmayan hastalarda, atrial aritmi riskinin belirlenmesinde oldukça değerli bir test olduğu ileri sürülmektedir (122,123). Bununla birlikte HD tedavisi alan hasta popülasyonda atriyal elektriksel aktivitenin incelendiği SOEKG ile ilgili çalışma mevcut değildir. Standart EKG'ye üstünlüğü işlemden

kaynaklanabilecek artefaktların süzülmesi ve daha doğru dalga değerlendirmesini sağlamasıdır. Öte yandan, bilgisayar destekli olması ve uygulanabilirliğindeki güçlükler dezavantajını oluşturmaktadır. Çalışma planımız, kesitsel ve çok yüksek hasta sayısı içerdiğinden hem uygulanabilirlik hem de maliyet açısından uygun bir yöntem olmadığına karar verilmiş ve çalışmada 50 mm/sn hıza sahip standart EKG tekniği kullanılmıştır.

2.3.3.3. Holter Monitörizasyon:

Prediktif özelliği araştırılan bir diğer yöntemdir. Ancak, özellikle aritmi tedavisi alan hastalarda prediktif değeri ispatlanmamıştır. Testlerin pek çok kısıtlılıkları olduğu halde, en büyük avantajı tekniğin kolay ve noninvazif olmasıdır (124).

2.3.3.4. Elektrofizyolojik Çalışma:

Testin spesifik antiaritmik ilaçlara cevabı ve prognozu öngörmeye umut vadeder olduğu gösterilmiştir (125). Elektrofizyolojik testin dezavantajları ise invazif olması ve tehlikeli aritmileri proveke edebilme özelliğine sahip olmasıdır.

2.4. Hemodiyaliz Hastalarında Atriyal Aritmi Tedavi Yaklaşımları

Diyaliz hastalarında kardiyak aritmiler tedavi edilirken çeşitli faktörler göz önünde tutulmalıdır. Asemptomatik, hemodinamik bozukluğa neden olmayan ve geçici supraventriküler aritmiler genellikle tedavi gerektirmezler. Ancak, aynı özelliklere sahip ritm bozuklukları; koroner arter hastalığı, perikardit, kardiyomyopati varlığında görülürse tedavi edilmeleri gerekebilir.

HD hastalarında atriyal aritmi tedavisinde kullanılan seçenekler ve yaklaşım, KBY olmayan hastalardaki ile aynıdır. Ancak, diyaliz sırasında ilaç klirensinin değişmesi, farmokinetik değişiklikler ve protein bağlanması gibi nedenlerle ilaç tedavisi üremik olmayanlara kıyasla çok daha karışıktır. HD hastalarında aritmiler tedavi edilirken ilaç etkileşimleri mutlaka akılda tutulmalıdır. Çünkü diyaliz hastaları çoğunlukla çok sayıda

ilacı birarada kullanmaktadırlar. Aritmi tedavisinde kullanılan pek çok ilacın kendisi belirli durumlarda aritmojenik hale gelebilmektedir. Özel bir ilaçla aritmi tedavisine fayda zarar oranı dikkatlice düşünüldükten ve deneyimli bir kardiyolog ile konsültasyondan sonra karar verilmelidir. Böbrek yetmezliğinde antiaritmik ilaçların farmokokinetikleri ile ilgili yeni yayınlar mevcuttur ve tedavide bunlara başvurulmalıdır (124).

Sol ventrikül fonksiyonu iyi olan daha genç hastalarda semptomatik supraventriküler taşiaritmilerin tedavisi digoksin, diltiazem ve verapamil uygun seçeneklerdir. Kronik AF'si olan hastalarda tromboembolik olay riskini azaltmak için sistemik antikoagülasyon tedavi uygulaması mutlaka yapılmalıdır. Ancak HD işlemi sırasında uygulanan antikoagülasyon girişimleri mutlaka göz önünde tutulmalıdır.

Sinüs nod disfonksiyonu, hasta sinüs sendromu, yüksek dereceli atrioventriküler blok ve karotid sinüs hipersensivitesi olan hastalarda bradiaritmiler kalıcı pacemaker yerleştirilmesini gerektirebilir.

Özetle; kardiyak aritmilerin önlenmesinde altta yatan kardiyak hastalıkların tedavisi ve kardiyak hastalık risk faktörlerinin düzeltilmesi birincil derecede önemlidir. Bunlar arasında; aneminin düzeltilmesi, kalsiyum-fosfor metabolizması ve PTH düzeylerinin dengeli tutulması, kan basıncının istenilen aralıkta sağlanması, iki diyaliz arası alınan kiloların fazla olmaması (<1.5-2.0 kg), diyalizat solusyonundaki potasyumun ayarlanması, ve HD işlemi sırasında kan basıncı değişikliklerinin çok iyi izlenmesi gibi yaklaşımlar yer almaktadır. Özellikle digoksin ile tedavi edilen HD hastalarında hipokalemiden, hipomagnezemiden, hiperkalsemiden korunmak çok önemlidir.

Yakın zamanda ventriküler aritmi kontrolünde yeni bir HD potasyum uzaklaştırma metodu tanımlanmıştır (126). Bu potasyum uzaklaştırma metodunda, sabit diyalizat potasyum konsantrasyonu ve azalan plazma diyalizat potasyum gradienti ile çalışan standart

HD'e kıyasla; intrahemodiyaliz diyalizat potasyum konsantrasyonu azaltılarak ve sabit plazma diyalizat potasyum gradienti sağlanarak yapılan uygulamanın aritmojenik etkiyi azaltmada daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Aynı yaklaşım atriyal aritmiler için de düşünülebilir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Demografik Yapı:

Sekiz ayrı hemodiyaliz merkezinde hemodiyaliz tedavisi alan 545 hasta ile polikliniklere başka nedenlerle başvurmuş ve herhangi bir hastalık saptanmamış 100 birey çalışmaya alındı. Semptomatik kardiyovasküler veya kalp kapak hastalığı olan, aritmisi olan veya antiaritmik tedavi alan, ötiroid kliniği olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

545 HD hastasının; yaş, cins, primer böbrek hastalığı, HD süreleri, haftalık diyaliz sayıları, iki diyaliz arası kilo alımları, vasküler akses yerleri, DM ve hipertansiyonu olup olmadıkları açısından özellikleri belirlendi. HD hastalarının kullanmakta olduğu tüm ilaçlar kayıt edildi.

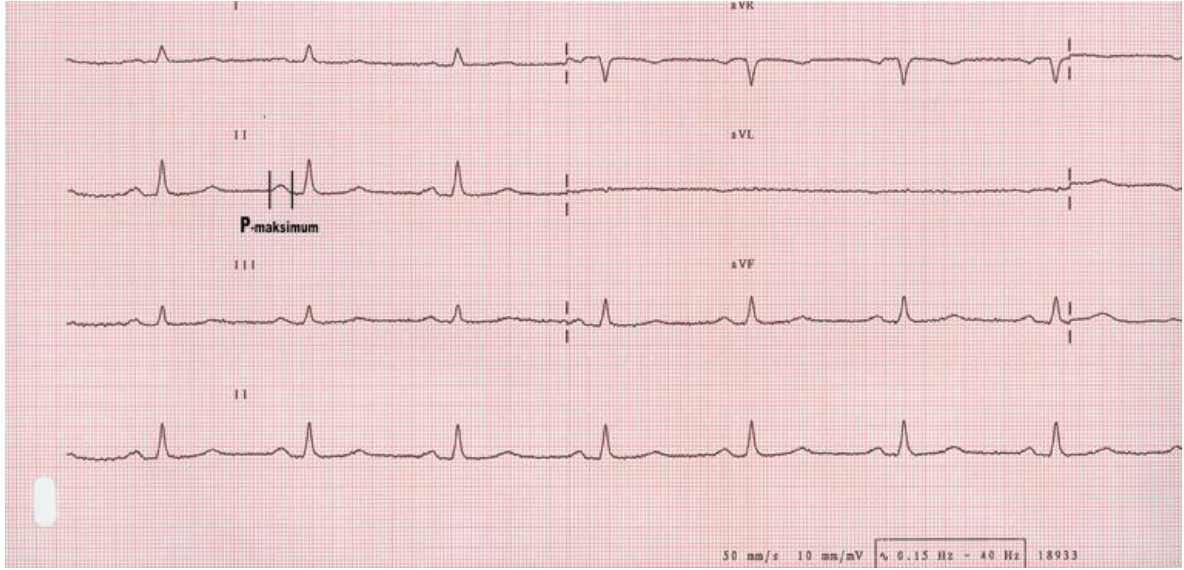
3.2. Kan Basıncı Ölçümü:

Hasta grubunda kan basıncı ölçümleri, hemodiyaliz tedavisine başlanmadan önce 15 dakika kadar yataklarında dinlendikten sonra vasküler akses olmayan koldan 5 dakika arayla 2 ölçüm yapılarak elde edildi. Kontrol grubunda hasta dosyalarında kaydedilen kan basıncı değerleri değerlendirmeye alındı. Hemodiyaliz hasta grubunda hipertansiyon kriteri olarak, “prediyaliz kan basıncı değerinin $>140/90$ mmHg olması” veya “antihipertansif tedavi alıyor olmak” alındı. Kontrol grubunda hipertansiyon kriteri olarak JNC-7 kriterlerine göre kan basıncı $>140/90$ mmHg olarak kabul edildi (127).

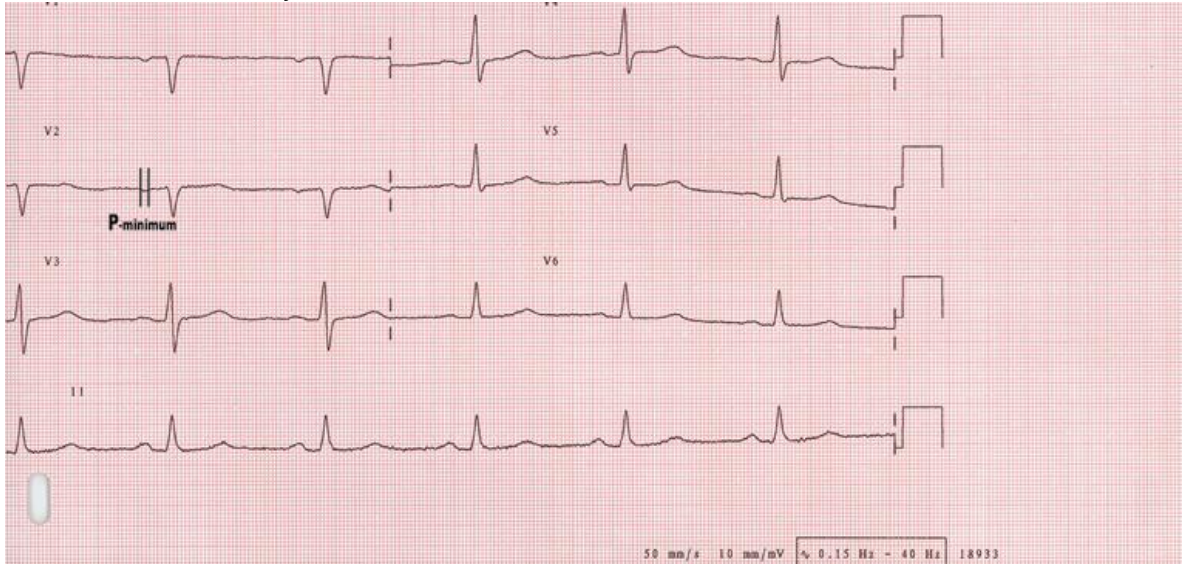
3.3. Laboratuvar Testleri:

3.3.1. Kan Testleri: Hastaların girmekte oldukları hemodiyaliz merkezinde, hemodiyaliz öncesi periferik venlerden alınan kan örneklerinden çalışılmıştır. Komple kan sayımı, kan biyokimyası (üre, kreatinin, sodyum, K^+ , Ca^{++} , PO_4^- , albumin) ve serum PTH düzeyleri çalışıldı. Kontrol grubunda, kendilerine yapılmış olan komple kan sayımı ve kan biyokimyası verileri değerlendirmeye alındı.

3.3.2. EKG: Hastaların HD seansına girmeden 5 dakika önce standart 12 derivasyonlu EKG'leri, 50mm/sn'lik hızla çekildi. Her bir EKG kaydı tek bir gözlemci tarafından manuel okundu. EKG kayıtlarında; en uzun P-dalgası (P-maksimum), en kısa P-dalgası (P-minimum) ve P-dalga dispersiyonu ([P-maksimum]-[P-minimum]) belirlendi. Aynı şekilde kontrol grubunda da P-dalga değerleri ve P-dalga dispersiyonu hesaplandı.



P-maksimum ölçümü



P-minimum ölçümü

$$\text{P-dalga dispersiyonu} = ([\text{P-maksimum}] - [\text{P-minimum}]) \times 20$$

Şekil-6: EKG trasesi (50 mm/sn hızlı) ve P-dalga dispersiyonu hesaplama yöntemi

“Artmış P-dalga dispersiyonu” tanımı normal populasyona göre artmış P-dalga dispersiyonu olarak tanımlandı. Hastalarda belirlenen tüm demografik bulgular, labaratuvar verileri ile P-dalga değerleri ilişkisi incelendi. Artmış P dalga dispersiyonu ile anlamlı korelasyon belirlenen tüm parametreler atrial aritmi riski ile ilişkili kabul edildi.

Hastalar subgruplara ayrılarak (yaş, cins, primer böbrek hastalığı, hemodiyaliz süreleri, haftalık hemodiyaliz sıklığı, iki diyaliz arası kilo alım miktarı, vasküler akses yerleri, hipertansif olup olmadıkları ile plazma albumin düzeyi, serum K^+ , Ca^{++} , PO_4^- , PTH, Hemoglobin düzeyleri ve eritropoietin dozlarına göre) atriyal elektriksel aktivitenin bir göstergesi olarak P-dalga değerlerinde gruplar arası farklılık olup olmadığı incelendi.

3.4. İstatistiksel Yöntem:

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for *Windows Release 11.0 licensed to University of California, Davis USA*) ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu ile hastalarda oluşturulan subgruplar arasındaki veri ortalamaları arasındaki farklar Student's *t* testi ile değerlendirildi. Non parametrik veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tüm korelasyon testlerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Pozitif korelasyonlar regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. P değeri <0.05 olduğunda sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, beş HD merkezinin takibinde olan 334'ü erkek, 211'i kadın toplam 545 HD hastası ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumu sağlanmış 100 birey alınmıştır. Hastalarda Kt/V hesaplamalarının yapılmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle kronik hemodiyaliz tedavi etkinlikleri konusunda yorum yapmak güçtür.

Hasta ve kontrol gruplarının, demografik özellikleri ve bazı laboratuvar bulguları Tablo-7'de sunulmuştur. Bu laboratuvar bulguları hasta grubunda prediyaliz dönemde elde edilmiştir.

Tablo- 7. Hasta ve Kontrol Grubu Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulgu Ortalama Değerleri (\pm standart sapma)

Parametre	Kontrol	Hasta	P
Yaş (yıl)	42.31 \pm 12.78	49.60 \pm 14.89	AD*
Cins (Kadın/Erkek)	54/46	334/211	AD
Hemodiyaliz süresi (ay)	-	34.89 \pm 30.19	-
İki diyaliz arası kilo alımı (kg)	-	2.53 \pm 1.38	-
Hemoglobin (gr/dl)	-	10.0 \pm 1.9	-
Plazma;			
[K ⁺]	4.1 \pm 0.4	5.93 \pm 1.01	<0.01
[Na ⁺]	140.12 \pm 2.8	140.35 \pm 8.36	AD
[Ca ⁺⁺]	9.01 \pm 0.32	8.37 \pm 1.24	AD
[PO ₄ ⁻]	4.12 \pm 0.24	5.18 \pm 1.74	<0.01
[Üre]	24.40 \pm 8.21	159.71 \pm 42.03	<0.001
[Kreatinin]	0.82 \pm 0.22	8.29 \pm 3.21	<0.001
[Albumin]	4.01 \pm 0.25	3.91 \pm 0.44	AD
[PTH]	-	206.41 \pm 290.15	-
Eritropoietin dozu (Ü)	-	7909.33 \pm 4160.99	-

*AD: Anlamlı değil

Hastalarda primer böbrek hastalığı toplam 6 ana sınıfta değerlendirilmiş olup 55 hastada orijinal böbrek hastalığı bilinmemektedir (Tablo-8). Hastalarda SDBY'nin en sık nedeni DM olarak göze çarpmaktaydı ve bu; özellikle Kuzey Amerika, Avrupa, Japonya ve Türkiye verileriyle paralellik göstermekteyken Avusturalya verilerinin aksineydi.

Tablo-8. Hemodiyaliz hastalarında primer böbrek hastalığı dağılımı

Primer Böbrek Hastalığı	n	%
Diyabetes Mellitus	140	25.6
Hipertansiyon	109	20
Kronik glomerülonefrit (Alt grubu bilinmiyor)	97	17.7
Böbrek taş hastalığı	14	2.5
Erişkin tip polikistik böbrek hastalığı	30	5.5
Amiloidoz	6	1.1
Bilinmeyen	149	27.3

HD hastalarının 369 tanesi (%67.7) antihipertansif ilaç almamakta iken 176 tanesi almaktaydı. Hipertansif hastalar toplam 5 ayrı sınıf antihipertansif kullanmakta olup ilginç olarak hiçbir hastada kombine antihipertansif ilaç kullanımını gözlenmedi. Ek olarak “spesifik endikasyon” kavramına da dikkat edilmediği gözlemlendi. Antihipertansif ilaç sınıfları ve kullanan hasta sayısı Tablo-9’da özetlenmiştir.

Tablo -9. Hemodiyaliz Hastalarının Kullandığı Antihipertansif İlaç Dağılımı

İlaç Sınıfı	N	%*
Beta bloker	8	4.6
Kalsiyum kanal blokeri	68	38.6
ACE-inhibitörü	23	13.7
Anjiotensin reseptör blokeri	37	21.1
Alfa blokerler	40	22.7

*Antihipertansif ilaç kullananlar içindeki yüzde değeri

Hasta ve kontrol grubu P-dalga değerleri ortalamaları Tablo-10’da sunulmuştur.

Tablo-10. Hasta ve kontrol grubunda P-dalga değerleri (\pm standart sapma)

P-dalga değerleri	Kontrol	Hasta	P
P-maksimum (msn)			
P-minimum (msn)			
P-dalga dispersiyonu*	30.10 \pm 7.71	34.91 \pm 11.96	<0.001

*P-dalga dispersiyonu= $([P\text{-maksimum}]-[P\text{-minimum}])\times 20$

4.1. Subgrup Analizleri:

Yaşa göre:

Hastalar genç ve ileri yaş gruplarına ayrıldığında (<30 yaş, n= ve >55 yaş, n=) P-dalga değerlerinde farklılık olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Cinsiyete göre:

Hastalar cinsiyet ayrımına göre gruplandığında (Erkek, n=334 ve Kadın, n=211) bayanlarda P-dalga dispersiyonu daha yüksek bulunmakla birlikte cinsiyet farklılığının P-dalga dispersiyonu ile ilişkisinin bulunmadığı belirlendi (34.69±12.20 ve 35.26±11.60, p>0.05).

Diyabetik olup olmadıklarına göre:

Hastalar diyabetik (n=140) ve non diyabetik (n=405) olarak gruplandığında; diyabetik hastalarda P-dalga dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulundu (36.78±12.30 ve 34.23 ± 11.81; p<0.05).

Diğer primer böbrek hastalıklarına göre:

Hastalar DM dışı primer böbrek hastalıklarına göre sınıflandığında (Tablo-2) P-dalga dispersiyon değerleri bakımından aralarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi.

Hemodiyaliz tedavi süresine göre:

Hastalar hemodiyaliz sürelerine göre 3 gruba ayrıldı: <5 yıl olanlar (Grup-1, n=378), 5-10 yıl arası olanlar (Grup-2, n=149) ve >10 yıl olanlar (Grup-3, n=18). En yüksek p-dalga dispersiyon değeri Grup-3'te olmasına karşın (38.33±12.94) bu değer diğer gruplardan (Grup-1: 34.60±11.42 ve Grup-2: 34.17±12.82) istatistiksel olarak anlamlı bir konumda değildi. Bu sonuç Grup-3 hasta sayısının diğer gruplardan oldukça az olmasına bağlandı.

Hipertansif olup olmadıklarına göre:

Hastalar hipertansif olup olmadıklarına göre 2 gruba ayrıldı. Hipertansif hasta grubunda (n=176) P-dalga dispersiyonu normotansiflere (n=369) göre anlamlı ölçüde yüksekti (35.45 ± 11.96 ve 33.55 ± 11.97 , $p < 0.05$). Hastalar almakta oldukları antihipertansif ilaç sınıflarına göre de karşılaştırıldı. Ancak antihipertansif ilaç sınıfları bakımından hasta P-dalga dispersiyon değerlerinde farklılık yoktu.

Kilo alımlarına göre:

Hastalar iki diyaliz seansı arasında aldıkları kilo miktarına göre 3 gruba ayrıldı: Kilo alımı; < 2.0 kg olanlar (Grup-1, n=183), $2.0-3.0$ kg olanlar (Grup-2, n=106) ve > 3.0 kg'dan fazla olanlar (Grup-3, n=256). Burada Grup-1 ve Grup-3 P-dalga dispersiyonları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (36.33 ± 12.33 ve 33.38 ± 11.69 ; $p < 0.05$).

Vasküler akses lokalizasyonuna göre:

Hastalar vasküler akses lokalizasyonuna göre 3 gruba ayrıldı: distal radiosefalik arteriovenöz fistülü olanlar (Grup-1, n=358), proksimal antekübital arteriovenöz fistül ya da grafti olanlar (Grup-2, n=173) ve santral kalıcı jugular venöz katateri olanlar (Grup-3, n=14). En yüksek p-dalga dispersiyon değeri Grup-3'te bulundu (37.50 ± 9.57). Grup-1 (35.13 ± 12.41) ve Grup-2 (34.70 ± 11.12) değerleri Grup-3'ü izlemekteydi. Ancak gruplar arası P-dalga dispersiyon değerlerinde gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Her ne kadar Grup-3'te P-dalda dispersiyonu yüksek gibi görünse de hasta sayısının az olması bu bulgunun istatistiksel anlamını azaltmaktadır.

Hemoglobin düzeyine göre:

Hastalar hemoglobin düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı: $Hb < 9.0$ gr/dl olanlar (Grup-1, n=148), $9.0 < Hb < 11.0$ gr/dl olanlar (Grup-2, n=236) ve > 11.0 gr/dl olanlar (Grup-3, n=161). Grup-1 ve 3 arasında p dalga dispersiyonu bakımından anlamlı fark saptanmakla birlikte

(35.77±12.22 ve 33.97±12.36; p<0.05), Grup-1 ve Grup-2 veya Grup-2 ve Grup-3 arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Prediyaliz serum [K⁺] değerlerine göre:

Hastalar K⁺ değerlerine göre 3 gruba ayrıldı: <5 mEq/L olanlar (Grup-1, n=83), 5-6 mEq/L arasında olanlar (Grup-2, n=199), >6 mEq/L olanlar (Grup-3, n=263). Grup-1 ve Grup-2 P-dalga dispersiyonu değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (36.50±13.47 ve 33.83±11.27, p<0.05). Buna karşın; Grup-1 ve Grup-3 ile Grup-2 ve Grup-3 arasında fark olmakla birlikte bu değerlerin istatistiksel anlamlılığı yoktu. (Grup-1 ve Grup-3: 36.50±13.47 ve 35.45±11.79, p>0.05) (Grup-2 ve Grup-3: 33.83±11.27 ve 35.45±11.79, p>0.05).

Diğer gruplar:

Hastalar; Ca⁺⁺, PO₄⁻, PTH, albumin, kullandıkları eritropoietin dozlarına göre sınıflandırıldığında da gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Dahası P-dalga değerleri ile serum Ca⁺⁺, PO₄⁻, PTH ve albumin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı da belirlendi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

6. KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Cardiovascular disease in chronic renal disease: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119.
2. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland, 1995.
3. Port FK: Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 46:1728-1737,1994.
4. USRDS, United States Renal Data System. Annual Data Report. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Division of Kidney, Urologic and Hematologic Diseases; 1999.
5. Jones KR: Factors associated with hospitalization in a sample of chronic hemodialysis patients. *Health Serv Res* 26:671-699,1991.
6. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, Sunagawa H, Yoshihara K, Yoshi S, Toma S, Kowatari T, Wake T, Oura T, Fukiyama K: Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 51: 1212–1217, 1997.
7. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329:1001-1006, 1993.
8. Bloembergen WE. Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology. *Adv Renal Replac Ther* 1997; 4:185-193.

9. Türk Nefroloji Derneği- Registry-2002. S.16.
10. Querfeld U (2002). Is atherosclerosis accelerated in young patients with end-stage renal disease? The contribution of pediatric nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 17:719-22.
11. National Institutes of health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland, 1999.
12. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive hear failure in dialysis patients: prevalence, incidense, prognosis, and risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 1428-1434.
13. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, La Plante P et al. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:214-234.
14. Rutsky EA, Rostand SG. Treatment of uremic perikarditis and pericardial effusion. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:2-8.
15. Türk Nefroloji Derneği- Registry-2001.S-12.
16. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000;35:S117-S131.
17. London GM, Pannier B, Guérin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME: Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: Follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 12: 2759–2767, 2001.
18. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 36: 286–290, 1989.

19. London G, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Renal Replac Ther* 1997; 4:194-211.
20. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11:1277-1285.
21. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428-1434.
22. 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.
23. Shoji T, Emato M, Tabata T, et al: Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 61:2187-2192, 2002.
24. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F, Adda H, Pannier B: Inflammation, arteriosclerosis and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 63 [Suppl 84]: 88–93, 2003.
25. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Metivier F, Adda H: Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1713–1724, 2002.
26. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: Insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984;25:653-659.
27. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:218-223.

28. Stack AG, Bloembergen WE: Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: A cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol* 12: 1516–1523, 2001.
29. Lindner A, Chara B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290: 697-701, 1974.
30. Clyne N, Lins LE, Pehrsson SK: Occurrence and significance of heart disease in uraemia. An autopsy study. *Scand J Urol Nephrol* 20:307-311, 1986.
31. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al : Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-1483, 2000.
32. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 39: 695–701, 2002.
33. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106: 100-105, 2002.
34. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002;287:1548-1555.
35. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, et al: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 66:790-796, 1979.

36. Amann K, Neusü R, Ritz E, Mall G, et al: Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens* 8: 409-417, 1995.
37. Barenbrock M, Hausberg M, Kouch M, et al: A longitudinal study of vessel wall properties in normotensive and hypertensive renal transplant recipients. *J Hum Hypertens* 12:707-711, 1998.
38. Shoji T, Emato M, Tabata T, et al: Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 61:2187-2192, 2002.
39. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Mettvier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15:1014-1021, 2001.
40. Gerin AP, Blacher J, Pannier A B, et al: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end stage renal failure. *Circulation* 103:987-992, 2001.
41. Pocock J, MC Cormack O V, Gueyffier F, et al: A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adult with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 323:75-81, 2001.
42. Carmine Zoccali, Francesca Mallamaci, Giovanni Tripepi Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney international*, vol.63, supplement 85s:105-110, 2003.
43. Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular disease: The Framingham Study. *Angiology* 1975; 26: 1-14.

44. Zucchelli P, Santora A, Zuccala A. Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 1988; 8:163.
45. Charra B, Calemard E, Ruffet M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286-1291.
46. Tomita J, Kimura G, Inoue T, et al. Role of systolic blood pressure in determining prognosis of hemodialyzed patients. *Am J Kid Dis* 1995; 25: 405-412.
47. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. *Kidney Int* 49: 1379-1385, 1996.
48. Elisof M, Mikhailidis DP, Siampoulos KC: Dyslipidemia in patients with renal disease. *J Drug Dev Clin Pract* 17: 331–348, 1996.
49. Wanner C, Krane V, Metzger T, Quaschnig T: Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency and dialysis. *J Nephrol* 14 [Suppl 4]: S76–S80, 2001.
50. Kimak E, Solski J, Janicka L, Duma D, Zagojska M. Plasma lipoproteins in patients with chronic renal failure (CRF). *Int Urol Nephrol* 1997;29:597-601.
51. Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis in patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458-482, 1990.
52. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients

- compared with the general population: The CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1918–1927, 2002.
53. Mathur S, Devaraj S, Jialal I: Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 141–147, 2002.
54. KOCH M, KUTKUHN B, TRENKWALDER E, et al: Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8: 1889-1898, 1997.
55. Cheng SW, Ting AC, Wong J: Lipoprotein(a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 14: 17–23, 1997.
56. Sun H, Unoki H, Wang X, Liang J, Ichikawa T, Arai Y, Shiomi M, Marcovina SM, Watanabe T, Fan J: Lipoprotein(a) enhances advanced atherosclerosis and vascular calcification in WHHL transgenic rabbits expressing human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 277: 47486–47492, 2002.
57. Regalardo M, Yang S, Wesson DE: Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 35: 687-694, 2000.
58. Valania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ, et al. Severity of coronary artery disease in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J* 1991; 122: 695-700.
59. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins O AJ: Haematocrit level and associated mortality in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10:610-619, 1999.

60. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-134.
61. Canella G, La Canna G, Sandrini A M, et al: Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anaemic dialysed uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 6:31-37, 1991.
62. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58:1325-1335.
63. Massry SG, Smorgorzewski M. Mechanisms through Which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Aemin Nephrol* 1994; 14: 219-231.
64. Lorenzo V, Martin M, Rufino M, Jimenez A, Malo AM, Sanchez E, Hernandez D, Rodriguez M, Torres A: Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37: 1260–1266, 2001.
65. Lacour B, Basile C, Drueke T, et al. Parathyroid function and lipid metabolism in the rat. *Miner Elect Metab* 1982; 7:157-165.
66. Stefanelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, et al. Primary hyperparathyroidism: Incidence of cardiac abnormalities and partial parathyroidectomy. *Am J Med* 1993; 95:197-202.

67. Amann K, Wiet G, Klaus G, et al. The role of parathyroid hormone in the genesis of interstitial cell activation in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1814-1819.
68. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987; 31:973-980.
69. Block GA, Hulbert-Sheron TE, Levin NW, et al: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 31:607-617, 1998.
70. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al: Association of elevated serum PO(4), CaxPO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients, *J Am Soc Nephrol* 12:2131-2138, 2001.
71. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:728-736.
72. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52:10-20.
73. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:648,1999.

74. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 58: 353–362, 2000.
75. Rosealar SE, Nazhat NB, Winyard PG, et al. Detection of oxidants in uremic plasma by electron spin resonance spectroscopy. *Kidney Int* 1995; 48:199-206.
76. Miyata T, Wada Y, Cai Z, et al. Implications of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 51:1170-1181.
77. Usberti M, Gerardi GM, Gazzotti RM, Benedini S, Archetti S, Sugherini L, Valentini M, Tira P, Bufano G, Albertini A, Di Lorenzo D: Oxidative stress and cardiovascular disease in dialyzed patients. *Nephron* 91: 25–33, 2002.
78. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-252.
79. Raine AEG, Acquired aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 159-168.
80. McFalls EO, Archer SL. Rapid progression of aortic stenosis and secondary hyperparathyroidism. *Am Heart J* 1990; 120: 206-208.
81. Anderstam B, Katzarski K, Bergstrom J: Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8: 1437-1442, 1997.

82. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. *Lancet* 358: 2113-2117, 2001.
83. Schohn D, Weidmann P, Jahn H, et al: Norepinephrine-related mechanism in hypertension accompanying renal failure. *Kidney Int* 28:814-822, 1985 .
84. Mancina G, Grassi G, Giannattasio C, Serravalle G,: Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertens* 34:724-728,1999.
85. De Santo NG, Cirillo M, Perna A, et al. The heart in uremia: Role of hypertension, hypotension, and sleep apnea. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S38-S46.
86. Canziani ME, Cenderoglo Neto M, Saragoça MA, Cassiolato MA, Ramos OL, Ajzen H, Draibe SA. Hemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis: effects on the heart. *Artif Organs* 1995; 19: 241-244.
87. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, Sloman G: Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J* 131: 1137-1144, 1996.
88. Gruppo Emodialisi e Patologia Cardiovascolari. Multicenter cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically hemodialysed patients. *Lancet* 1988; 6: 305-309.
89. Stack AG, Bloembergen WE: Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: A cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol* 12: 1516–1523, 2001.

90. Wizemann V, Kramer W, Cardiac arrhythmias in end-stage renal disease: prevalence, risk factors, and management. In: Parfrey PS, Harnett JD, EDS. *Cardiac Dysfunction in Chronic Uremia*. Boston. Kluwer Academic Publishers, 1992:67.
91. Kinohita O, Kamakura S, Kimura G, Omae T: Increased ventricular vulnerability during hemodialysis. *Lancet* 338: 1333-1334, 1991.
92. Chhabra E, Sandha GS: Incidence of cardiac arrhythmias in chronic renal failure, especially during dialysis. *Nephron* 57:500-501, 1991.
93. Chazan JA, Pono LM: Sudden death in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Dial Transplant* 16:447-448, 1987.
94. Blumberg A, Hausermann M, Strub B, et al. Cardiac arrhythmias in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1983; 33: 91-95.
95. Kimura K, Tabei K, Asso Y, Hosada S,. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. A study of incidence and contributory factor. *Nephron* 1989; 53: 201-207.
96. Wizemann V, Kramer W, Funke T, Schütterle G. Dialysis induced cardiac arrhythmias. Fact or fiction? *Nephron* 1985; 39:356-360.
97. Moorison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1980; 17:811-819.
98. Shapira OM, Bar-Khayim Y: ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patient on hemodialysis. *J Electrocardiol* 25:273-279, 1992.

99. Chazan JA, Pono LM: Sudden death in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Dial Transplant* 16:447-448, 1987.
100. Sforzini S, Latini R, Mingardi G, Vincenti A, Redaelli B, for Gruppo Emodialisi E Patologie Cardiovascolari. Ventricular arrhythmias AND four-year mortality in hemodialysis patients. *Lancet* 339:212-213, 1992.
101. Niwa A, Taniguchi K, Ito H, Nakagawa S, Takeuchi J, Sasaoka T, Kanayama M,. Echocardiographic and Holter findings in 321 uremic patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 1985; 26:403-411.
102. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A: Sudden cardiac death: Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 85: S2-S10,1992.
103. Roithinger FX, Rosoll M, Pachinger O, et al: Ventricular late potentials in hemodialysis patients and the risk of sudden death. *Nephrol Dial Transplant* 7:1013-1018, 1992.
104. Cairns JA, Connolly ST. Nonrheumatic atrial fibrillation: Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991.
105. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of deaththe Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
106. Chen PS, Wu TJ, Ikeda T, et al. Focal source hypothesis of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 31(suppl): 32-34.
107. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Borrego F et al. Influence of atrial fibrillation on the morbido-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 2000; 140: 886-890.

108. Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Conderelli M. Asymptomatic transients ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J* 1985; 110:529-534.
109. Braun WE, Philips DF, Vidt DG. Coronary artery disease in 100 diabetics with end stage renal disease. *Transplant Proc* 1984; 16:603-607.
110. Harnett JD, Murphy B, Collingwood P, et al. The reliability and validity of echocardiographic measurement of left ventricular mass in hemodialysis patients. *Nephron* 1993; 65: 212-214.
111. Murphy SW, Parfrey PS,. Screening for cardiovascular disease in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 1996; 5:532-540.
112. Bates JR, Sawada SG, Segar DS, et al. Evaluation using dobutamine stress echocardiography in patients with insulin dependent diabetes mellitus before kidney and/or pancreas transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 77:175-179.
113. Okada RD, Boucher CA, Straus HW, Pahost GM. Exercise radionucleotide imaging approaches to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980; 46: 1188-1204.
114. Hollet JL, Fenton RA, Arthur RS. Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation. *Am J Med* 1991; 90:563-570.
115. Dagianti A, Penco M, Agati L, Sciomer S, Dagianti A, Rosanio S, Fedele F. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:18-25.

116. Eguchi M, Tsuchihashi K, Takizawa H, Nakahara N, Hagiwara M, Ohnishi H, Torii T, Hashimoto A, Marusaki S, Nakata T, Ura N, Shimamoto K: Detection of cardiac calcinosis in hemodialysis patients by whole-body scintigraphy with 99m-technetium methylene diphosphonate. *Am J Nephrol* 20: 278–282, 2000.
117. Tanigawa M, Fukatani M, Kanoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K., prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 403-408.
118. Centurion OA, Isomoto S, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Tanigawa M. Relationship between atrial conduction defects and fractionated atrial endocardial electrograms in patients with sick sinus syndrome. *PACE* 1993; 16: 2022-2033.
119. Polychronis E, Dilaveris, George K, Andrikopoulos, Gerasimos Metaxas, Dimitris J.Richter et al: Effects of ischemia on P Wave Dispersion and Maximum P Wave Duration During Spontaneous Anginal Episodes. *PACE* 1999; 22: 1640-1647.
120. Szabo Z, Kakuk G, Fülöp T, Matyus J, Balla J, Karpati I, Juhasz A, et al: Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Nephrol Dial Transplant*. 2002, 17: 1634-1638.
121. Ihab Girgis MD, Gabriel Contreas MD, Simon Chakko, et al : Effect of Hemodialysis on the Signal- Averaged Electrocardiogram *American Journal of Kidney Diseases* 34:6. 1999.

122. Savelieva I . Short-, mid-, and long-term reproducibility of the atrial signal-averaged electrocardiogram in healthy subjects: comparison with the conventional ventricular signal-averaged electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(1):122-7.
123. Giovanni Q villani, Massimo Piepoli, Alessandra Rosi, Alessandra Capucci P wave Dispersion Index: a marker of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Internal Journal of Cardiology* 55, 1996:169-175.
124. Venkatesan J, Henrich WL,. Cardiac Disease in chronic uremia: management. *Adv Ren Repl Ther* 1997; 4: 249-266.
125. Wiber DJ, Garan H, Finkelstein D, et al. Out- of- hospital cardiac arrest: use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med* 1988; 318: 19-24.
126. Redaelli B, Locatelli F, Limido D, Andrulli S, Signorini MG, Sforzini S, Bonoldi L, Vincenti A, Cerutti S, Orlandini G. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventrikular arrhythmias. *Kidney Int* 1996; 50: 609-617.
127. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) Express. National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda, Md. 2003. *JAMA* 2003;289:2560–71.