

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

**DÜZENLİ DİYALİZ PROGRAMINDA OLAN HASTALARDA QT DİSPERSİYONU
SIKLIĞININ, KARDİYAK ETKİLERİNİN VE DİYALİZAT KALSİYUM
KONSANTRASYON SEVİYESİYLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zülfükar YILMAZ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2009

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince kendimi çok şanslı hissettiğim, engin bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, hayatımın her anında bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm, bu günlere gelmemde büyük emeği olan, çok değerli hocam ve babam Prof. Dr.M. Emin YILMAZ'a ,

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan İç Hastalıkları A.B.D. başkanımız sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan, yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'na,

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. , Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D. , Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına,

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili annem ve kardeşlerime, asistanlığımın en zorlu günlerinde sürekli yanımda olan, bana büyük destek veren, büyük özveri gösteren sevgili eşime, dünyaya merhaba dediğinden beri sevinç ve mutluluk kaynağım dünya tatlısı biricik kızıma, en içten duygularımla sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zülfükar YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
KISALTMALAR	4
TABLOLAR	6
1- GİRİŞ VE AMAÇ	7
2- GENEL BİLGİLER	9
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	9
2.1.1. Tanım ve Evreleme	9
2.1.2. Epidemiyoloji	10
2.1.3. Etyoloji	12
2.1.4. Klinik Semptom ve Belirtiler	14
2.2. Komplikasyonlar	15
2.3. EKG	31
2.4. QT Dispersiyonu	35
3- MATERYAL VE METOD	38
4- BULGULAR	41
5- TARTIŞMA	48
6- ÖZET	53
7-SUMMARY	54
8- KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
DM:	Diabetes Mellitus
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
NKF:	National Kidney Foundation
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
HT:	Hipertansiyon
GİS:	Gastro İntestinal Sistem
HD:	Hemodiyaliz
K/DOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
ACE:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokeri
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
K:	Potasyum
T4:	Tiroksin
GÖR:	Gastro Özofageal Reflü
KV:	Kardiyo Vasküler
KVH:	Kardiyo Vasküler Hastalık
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KVO:	Kardiyovasküler Olay
NKF:	National Kidney Foundation
SVH:	Sol Ventrikül Hipertrofisi
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
ADMA:	Asimetrik Dimetilarginin
i PTH :	İmmünreaktif Paratiroid Hormon
CML:	N-carboxymethyl-lysine

AGEs:	Advanced Glycation End Products
EKG:	Elektrokardiyografi
QTc:	Düzeltilmiş QT
QTd:	QT dispersiyonu
Qtc:	Düzeltilmiş QT dispersiyonu
HD:	Hemodiyaliz
PD:	Periton Diyalizi
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
P:	Fosfor
KGPH:	Kan Gazı PH
KGHC03:	Kan Gazı Bikarbonat
Na:	Sodyum
Ca:	Kalsiyum
Fe:	Demir
CRP:	C Reaktif Protein
PO4:	Fosfat

TABLÖLAR

Tablo 1: KBH Evrelemesi.	10
Tablo 2: 2002’de Dünyanın çeşitli bölgelerindeki Renal Replasman Tedavisinin (RRT) her 1 milyon populusyondaki insidans ve prevalansı.	11
Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığının başlangıç ve ilerlemesini etkileyen faktörler.	12
Tablo 4: Amerika ve Avrupa’da KBH etyolojisi.	13
Tablo 5: Ülkemizde yeni HD hastalarında etyoloji.	13
Tablo 6: Ülkemizde mevcut HD hastalarında etyoloji.	14
Tablo 7: Türkiyedeki mevcut hemodiyaliz hastalarındaki Hipertansiyon sıklığı.	16
Tablo 8: KBH’de Anemi sebepleri.	17
Tablo 9: Türk nefroloji derneği 2007 raporlarına göre hemodiyaliz hastalarında albumin düzeyleri.	20
Tablo 10: KBH’de görülen Nörolojik Komplikasyonlar.	22
Tablo 11: KBH’de sıklığı artan GIS hastalıkları.	23
Tablo 12: Diyaliz hastalarındaki ölüm nedenleri.	24
Tablo 13: Kardiyovasküler risk faktörleri.	25
Tablo 14: EKG’deki dalga ve segmentler.	32
Tablo 15: QT uzamasına yol açan nedenler.	34
Tablo 16: Sokolow Lyon Kriterleri.	37
Tablo 17: Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri.	39
Tablo 18: Diyaliz grubu ve kontrol grubunun demografik, biyokimyasal ve hematolojik bulguları.	42
Tablo 19: Diyaliz grubu ve Kontrol grubunun kalp hızı, kan basıncı ve EKG bulguları.	42
Tablo 20: QTd >50 ms olan gruba, QTd <50 ms olan grubun demografik, biyokimyasal ve hematolojik özelliklerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 21: Diyaliz ve kontrol grubunun EKG bulgularının dağılımı.	44
Tablo 22: QTc ile demografik, hematolojik, biyokimyasal, kan basıncı ve kan gazı parametrelerinin korelasyonu.	46
Tablo 23: QTd ile biyokimyasal, hematolojik, kan basıncı ve EKG parametrelerinin korelasyonu.	46
Tablo 24: QTcd ile demografik, biyokimyasal, hematolojik, kan basıncı ve kan gazı parametrelerinin korelasyonu.	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalarının (KBH) yaşam süresi kısalmıştır ve inme, myokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliğini kapsayan kalp hastalıkları, diyaliz hastalarındaki erken ölümlerin % 50'sinden sorumludur (1). Kardiyovasküler (KV) hastalıklar içinde de başta hipertansiyon olmak üzere akut koroner sendromlar, disritmiler, ani ölümler ve kalp yetmezliği önemli oranda mortaliteye neden olan hastalıklardır. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda kardiyak aritmi prevalansı yüksektir (2, 3).

National Kidney Foundation (NKF) bünyesindeki çalışma grubu, 1999 yılında KBH'de artan KV riski vurgulayan bir rapor yayınlamıştır. Bu raporda KBH'nin kardiyovasküler olay (KVO) açısından en yüksek risk sınıfında değerlendirilmesi, tedavi önerilerinin bu konu göz önünde bulundurularak yapılması gerektiği vurgulanmıştır (4).

EKG'deki en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd), eğer düzeltilmiş QT mesafeleri kullanılırsa da düzeltilmiş QTc dispersiyonu (QTcd) denir. QT dispersiyonunun miyokard repolarizasyonundaki bölgesel heterojeniteyi gösterdiği kabul edilir. EKG'de ölçülen tek bir QT aralığı ventrikül dinlenme zamanı ve repolarizasyon dağılım değişkenliği hakkında tam bir bilgi vermediği için bölgesel değişiklikleri en iyi şekilde QT dispersiyonu (QTd) yansıtır. Bu prosedürün, hastalarda ventriküler aritmilerin riskini belirlemede kullanışlı ve güvenilir bir aracı olduğu gösterilmiştir (5, 6). QT dispersiyonu için yüksek değerlerin varlığı; sol ventrikül hipertrofisinde (7,8), miyokard infarktüsünde (6, 9) ve SDBH'de (10) bildirilmiştir. Kardiyak ölüm sıklığı QTd en uzun olan grupta, QTd en kısa olan gruba kıyasla iki kat yüksek bulunmuştur. QT intervali anormalliklerinin, aritmiye predispozisyon oluşturarak kardiyak morbidite ve mortaliteyi arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (11, 12). QT dispersiyonunun, aritmik olaylara QTc uzamasından daha fazla predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir (12). QT intervali ile kardiyovasküler hastalık ve prognoz arasında önemli ilişkinin olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Özellikle uzun QT intervalinin hem uzun QT sendromlu hastalarda hem de normal popülasyonda kardiyovasküler hastalıktan ölümün öncülü olduğu klinik araştırmalarda belirlenmiştir.

Periton diyalizi tedavisi altındaki hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olan bireylere göre QT dispersiyonunun artmış olduğu belirlenmiştir. Hemodiyaliz hastalarında da QT dispersiyonunun anlamlı şekilde artmış olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

Bu verilerden hareketle, bu çalışmada primer amacımız, düzenli diyaliz programında olan hastalarda QT dispersiyon sıklığını, kardiyak etkilerini ve QT dispersiyonu üzerine

biyokimyasal parametrelerin, hematolojik parametrelerin ve hasta özelliklerinin etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım ve Evreleme

Kronik böbrek hastalığı (KBH); nedene bakılmaksızın 3 ay veya daha uzun süre böbrek hasarı veya Glomerüler filtrasyon Hızı (GFH) <60 ml/dk/1.73 m² olması olarak tanımlanır. K/DOQI kılavuzları KBH'yi 5 evreye sınıflandırır (13) (Tablo 1). Böbrek hasarı patolojik anormalliklerin veya hasar göstergeleri olan kan veya idrar testleri veya görüntüleme çalışmalarının varlığı olarak tanımlanmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybıyla, kronik böbrek hastalığı son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır. Son dönem böbrek yetmezliği böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablodur. Üremi ise akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromu tanımlar. Akut hasarlanmayı takiben böbrek, fonksiyonlarını tekrar kazanabilir. Öte yandan, böbreğin kronik hastalıklarının %90'ından fazlası SDBY ile sonuçlanır (14).

Yakın zamana kadar, tanımlanmasındaki yetersizlikler ve standardizasyon eksiklikleri, KBH'nin gerçek sıklığının anlaşılmasını zorlaştırmıştır. Tek başına serum kreatinin düzeyi, azalmış böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde yetersiz olup yetmezliği gruplamak üzere saptanan eşik değerler klinik gözlemlerden yola çıkarak ampirik olarak belirlendiğinden yakın zamana kadar KBH'nin gerçek sıklığı anlaşılamamıştır (15). Cockcroft ve Gault tarafından geliştirilmiş olan bir formül ile hesaplanan GFH, renal fonksiyon bozukluğunun düzeyini, sadece serum kreatinine göre daha doğru olarak göstermektedir (16). NKF (National Kidney Foundation) tarafından önerilen ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışma grubunun geliştirdiği formül Cockcroft-Gault'a göre renal fonksiyonu daha doğru olarak göstermektedir (17).

*** Cockcroft-Gault formülü

$$\text{CrCl (ml/dk)} = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Ağırlık} / 72 \times \text{Cr (Kadınlarda } \times 0.85)$$

Tablo 1: KBH Evrelemesi.

Evre	Tanım	GFR (mL/dk/1.73 m ²)
1	Normal veya artmış GFR; böbrek hasarının bazı bulgularını yansıtan microalbuminüri/proteinüri, hematüri veya histolojik değişiklikler	GFR $\geq$ 90 mL/dk/1.73 m ²
2	GFR’de hafif derecede azalma	GFR 89-60 mL/dk/1.73 m ²
3	GFR’de orta derecede azalma	GFR 59-30 mL/dk/1.73 m ²
4	GFR’de ağır derecede azalma	GFR 29-15 mL/dk/1.73 m ²
5	Yaşamı devam ettirmek için diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavisinin düşünüldüğü evre	GFR <15 mL/dk/1.73 m ²

2.1.2. Epidemiyoloji

Erken ve orta derecedeki KBH genellikle asemptomatik olduğundan dolayı toplum arasındaki KBH’nin gerçek prevalansı ve insidansını belirlemek zordur.

Türkiye için Türk Nefroloji Derneği’nin (TND) kayıtlarına dayanan veriler bulunmaktadır. Toplam 621 merkezden alınan bilgilere göre, 2006 yılında Türkiye’de SDBY prevalansı milyonda 578, insidansı milyonda 189 bulunmuştur. Hemodiyaliz (HD) programında olan hasta sayısı 33.950, periton diyalizi (PD) programında olan hasta sayısı 4.103’tür (15).

İngiltere’de Renal Replasman Tedavisi ile tedavi edilen SDBY insidansı yılda, her 1 milyon popülasyonda yaklaşık 100 hastadır (18). Bunun, yılda % 5’ten - % 8’e yükseldiği tahmin edilmektedir fakat halen Avrupa ortalaması (yılda yaklaşık 129/her 1 milyon popülasyonda) ve Amerika ortalamasının (yılda yaklaşık 333/her 1 milyon popülasyonda) altındadır (19) (Tablo 2). Tedavi maliyetinin ise 2002’de yıllık 17 milyar dolara ulaştığı belirtilmektedir (20). 2010 yılına kadar dünya çapında 2 milyondan fazla kişi 1 trilyon \$ maliyetle RRT ile tedavi edilecektir (21).

SDBY insidansındaki gelişmiş ülkelerdeki ve gelişmiş ülkeler arasındaki bu eşitsizlikler ırk ve etnik farklılık ile birlikte hipertansiyon ve diyabetin prevalansındaki farklılıklardan gelir.

Dünya çapında SDBY’li hastalardaki artış, nüfusun yaşlanmasını ve tip 2 Diyabetes Mellitus’un (DM) küresel epidemisini yansıtır.

Tablo 2: 2002’de Dünyanın çeşitli bölgelerindeki Renal Replasman Tedavisinin (RRT) her 1 milyon popülasyondaki insidans ve prevalansı.

Ülke veya Kıta	İnsidans	Prevalans
Amerika Birleşik Devletleri		
Bütün Populasyon	333	1446
Kafkaslar	255	1060
Amerikan Afrikalıları	982	4467
Asyalılar	344	1571
Yerli Amerikanlar	514	2569
Hispanikler	481	1991
Avustralya	94	658
Aborjinler, Torres Strait Adalıları	393	1904
Avrupa	129	770
İngiltere	101	626
Fransa	123	898
Almanya	174	918
İtalya	142	864
İspanya	126	950
Japonya	262	1726

Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığının başlangıç ve ilerlemesini etkileyen faktörler.

Başlangıç Göstergeleri	İlerleme Göstergeleri
	Değiştirilemeyen faktörler
Obezite	Yaş
Dislipidemi	Cinsiyet
Sigara	İrk
HT	Genetik
	Renal kitle kaybı
	Değiştirilebilen faktörler
	HT
	Proteinüri
	Lipidler
	Glisemi
	Obezite
	Hiperürisemi
	Sigara
	Alkol
	Kafein
	Analjezik ve NSAİİ

2.1.3. Etyoloji

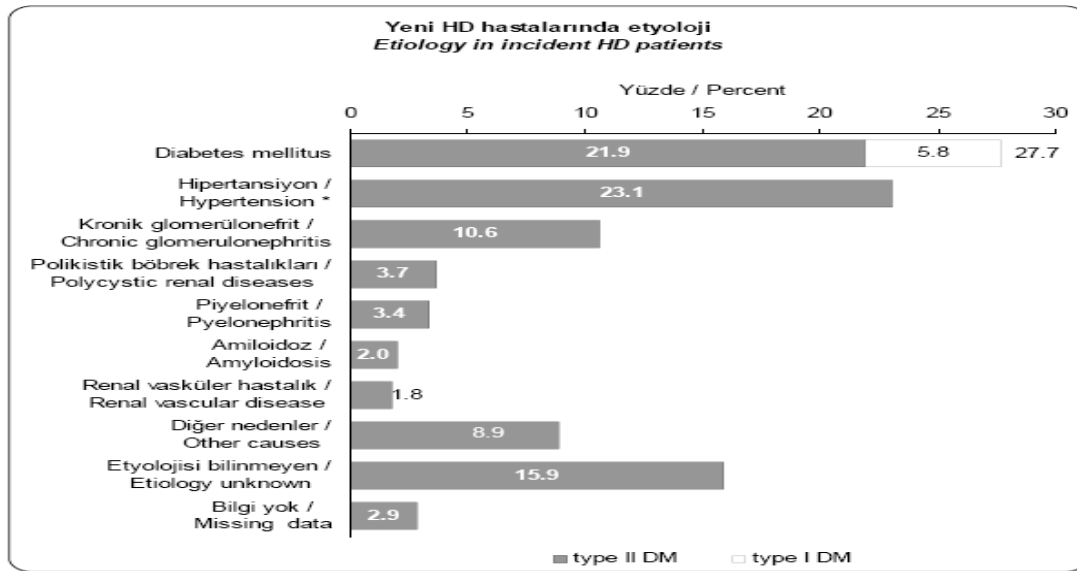
Kronik böbrek hastalığının etyolojisi toplumlara göre değişkenlik göstermekle birlikte, en sık neden Diabetik Nefropatidir ve özellikle de Tip 2 DM'e sekonderdir. Yaşlı kişilerdeki kronik böbrek hastalarında, en sık neden Hipertansif Nefropatidir. İlerlemiş KBH'li pek çok hastada neden bulunamayabilir. Amerikada (22) ve Avrupada (23) en sık görülen etyolojik nedenler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Amerika ve Avrupa’da KBH etyolojisi.

Hastalık	Amerika	Avrupa
DM	%44.9	% 12
HT	%26.8	%10
Glomerulonefritler	%8.8	%25
Ürolojik Nedenler	%1.7	%19
Etyolojisi Belli Olmayanlar	%4.8	%15
Diğer Nedenler	%11.1	%11
Kistik Böbrek Hastalığı	%2.3	%8

Kronik böbrek hastalığının Ülkemizde en sık görülen etyolojik nedenleri Tablo 5 ve Tablo 6 da özetlenmiştir (24).

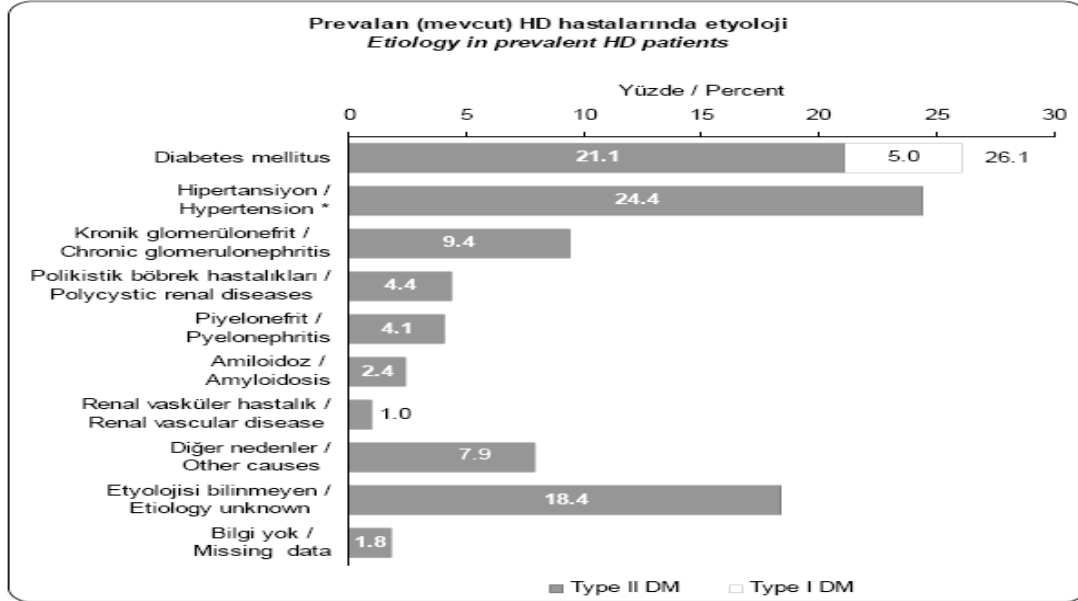
Tablo 5:Ülkemizde yeni HD hastalarında etyoloji.



* Burada görülen hipertansiyonun tür olarak primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

*There are strong suspects that hypertension seen here is not primary but secondary which has occurred due to chronic renal failure.

Tablo 6:Ülkemizde mevcut HD hastalarında etyoloji.



* Burada görülen hipertansiyonun tür olarak primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

*There are strong suspects that hypertension seen here is not primary but secondary which has occurred due to chronic renal failure.

2.1.4. Klinik Semptom ve Belirtiler

Kronik böbrek hastalığı olan birçok hasta diğer sebeplerden dolayı (özellikle de kardiyak olaylardan) erken öldükleri için son dönem böbrek hastalığına ilerlemeyebilirler (25). Kronik böbrek hastalığının erken teşhisi, sadece böbrek yetmezliğinin ilerlemesini geciktirmez aynı zamanda komplikasyonlardan da korur (özellikle artmış kardiyovasküler riskten). Evre 1-3 (GFR >30 ml/dk) kronik böbrek hastaları genellikle asemptomatikler ve sıvı-elektrolit bozuklukları veya endokrin bozukluklar meydana gelmez. Genellikle bu bozukluklar evre 4-5 (GFR <30 ml/dk) hastalarında gelişir. Evre 5 kronik böbrek hastalığında görülen üremik belirtiler başlıca toksinlerin birikimine sekonder gelişir.

Altta yatan böbrek hastalığına bağlı olarak proteinüri veya hematüri gelişebilir. İdrarın konsantrasyon bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla noktüri gelişir. Halsizlik, bitkinlik, yorgunluk, iştahsızlık, mental kapasitede azalma üreminin erken belirtilerindendir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde (GFR <10 ml/dk diabetik olmayan hastalar, GFR<15 ml/dk olan diabetik hastalar) nöromusküler semptomlar görülebilir (hiperrefleksi, kas seyirmeleri, periferik sensoryal ve motor nöropatiler, kas krampları, inme (genellikle hipertansif ve

metabolik ensefalopatinin sonucu olarak). İştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, stomatit, ağızda kötü tat görülebilir. Cilt sarı, kahverengi görünüm alabilir. Kaşıntı rahatsız edici boyutlarda görülebilir. İleri böbrek hastalığında, perikardit, GİS ülserasyonu ve kanama yaygındır. Kardiyomiyopati (hipertansif, iskemik) ve renal sodyum ve su retansiyonu, ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilmektedir.

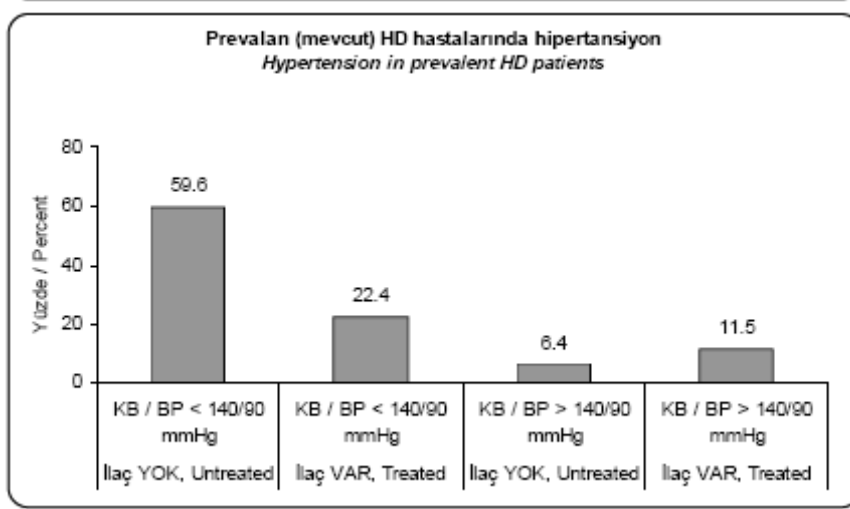
2.2. KOMPLİKASYONLAR

Hipertansiyon

Evre 3-5 kronik böbrek hastalarının % 50-75'inde hipertansiyon mevcuttur (26). Kan basıncı random ölçümlerle belirlenebilir fakat ambulator kan basıncı ölçümleri gerekebilir. Hipertansiyon sıklıkla hipervolemiye sekonder gelişir. Aterosklerotik vasküler hastalık ve KBH'si olan hastalarda, renal arter stenozu düşünülmelidir. Başarılı kan basıncı kontrolü renal fonksiyonlarda azalmanın hızını yavaşlatabilir, kalp ve arterlerin her ikisinde hasarı azaltabilir ve kardiyovasküler komplikasyonların riskini azaltır. Genellikle çoklu ilaç rejimleri gerekmesine rağmen KBH'li olan hastalarda antihipertansif ajanların tüm sınıfları kullanılabilir ve böbrek hastalığının altta yatan nedeni ilaç seçimini etkileyebilir (14).

Yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı ve diyetle günlük <2.4 g (100 mmol) sodyum kısıtlaması teşvik edilmelidir. Evre 3-5 KBH'de sıvı retansiyonu olduğundan, antihipertansif rejim diüretik içermelidir. Genellikle evre 1-3 hastalarda tiazidler önerilmektedir ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda loop diüretikleri önerilir (14). Evre 4-5 KBH'de potasyum tutucu diüretiklerden kaçınılmalı ve/veya dikkatli kullanılmalıdır, özellikle ACE inhibitörleri ve ARB'lerle kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır. Mevcut kanıtlar, birçok kronik böbrek hastasında hedef kan basıncının, <130/80 mm Hg olmasını, 24 saat idrarda >1 g/gün protein kaybı olan hastalarda <125/75 mmHg olmasını destekler. Türkiye 2007 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporuna göre hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon sıklığı tablo 7'de belirtilmiştir (24).

Tablo 7:Türkiyedeki mevcut hemodiyaliz hastalarındaki Hipertansiyon sıklığı (12)



Dislipidemi

Evre 3 KBH'li olan hastalarda, kısmen metabolize VLDL birikimi ile karakterize lipoprotein metabolizma bozukluğu gelişir ve HDL'nin maturasyonunda bozukluk gelişir (27). Kan testleri tipik olarak hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düzeyinde düşüklüğü gösterir. Total ve LDL kolesterol seviyeleri genellikle normaldir, fakat eşzamanlı inflamasyon ve malnütrisyonlu hastalarda düşük seviyede olabilir (28). Hipertansiyon gibi, dislipidemi tedavisi hem böbrek hastalığının ilerlemesini hem de olası kardiyovasküler komplikasyonları yavaşlatır.

Anemi

Anemi SDBY olan hastaların %95'inde görülen önemli bir sorundur. Böbrek fonksiyonların bozulmasıyla aneminin derecesi de artar ve SDBY evresinde ciddi boyutlara ulaşır. National Health ve Nutrition Examination Survey (NHANES) verileri; hemoglobin değerlerinde düşmenin tahmini GFR değerinin erkeklerde 75 ml/dk'nin altında, kadınlarda 45 ml/dk altında olduğu zaman başladığını göstermiştir (29).

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative'deki (K/DOQI) son tanımlamalara göre, anemi; yetişkin erkeklerde 13.5 g/dl ve yetişkin kadınlarda 12 g/dl'den düşük olduğunda tanımlanmalıdır (30). Anemi tedavi edilmezse, dokulara oksijen taşınmasında bozukluğa (31), kardiyak debide artmaya, sol ventrikül hipertrofisine, kalp yetersizliğine (32), kognitif ve entellektüel fonksiyonlarda azalmaya (33) ve immün sistemde bozukluklara (34) neden olur.

Eğer uygun şekilde tedavi edilmezse anemi hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini azaltır (35). Renal anemi, tipik olarak izole normokrom, normositer anemidir ve lökopeni ve trombositopeni yoktur. Hem eritrosit yaşam süresi kısalmıştır hem de eritrosit üretimi azalmıştır, sonuncusu daha önemlidir. KBH’de anemi nedenleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8:KBH’de Anemi sebepleri

EPO yetersizliği
Yetersiz diyaliz
Demir eksikliği
B12/Folik Asit eksikliği
Azalmış eritrosit ömrü (70 gün)
Azalmış kemik iliği fonksiyonu
Şiddetli sekonder hiperparatiroidizm
Kan kaybı
Beslenme bozuklukları
Hemoliz
Hemoglobinopatiler
Alüminyum birikimi

Kemik ve Mineral Metabolizması

Bu bozukluğun spektrumu; serum kalsiyum, fosfor, magnezyum anormallikleri ve paratiroid hormon ve D vitamin metabolizma bozukluğunu içerir. Bu anormallikler ile birlikte üremik durum ile ilişkili diğer faktörler iskelet sistemini etkiler ve renal osteodistrofi olarak bilinen kemiğin kompleks bozuklukları ile sonuçlanır. Renal osteodistrofide görülen iskelet anomali-lerinin spektrumu;

Osteitis fibroza; osteoblast, osteoklast aktivitesi ve peritrabeküler fibrozisle karakterize hiperparatiroidizmin bir belirtisi.

Osteomalazi; sıklıkla alüminyum birikmesinin neden olduğu yeni osteoid mineralizasyon defektinin bir belirtisi.

Adinamik kemik hastalığı; düşük kemik turnover ile karakterize bir durum.

Osteopeni veya Osteoporoz

Mixed renal osteodistrofi; Bu anomalilerinin kombinasyonu ile.

Hemodiyaliz hastalarında, osteitis fibroza ve adinamik kemik hastalığı hemen hemen eşit sıklıkta görülür. Osteomalazi hastaların küçük bir kısmında görülür. Ca metabolizması; PTH ve vitamin D hormonal sistemin yakın etkileşimi içindedir. KBH seyrinde bu her iki sistemde bozukluk meydana gelir ve iskelet sisteminde ters etki ile birlikte. KBH’de total serum Ca konsantrasyonu düşmeye eğilimlidir, fakat serbest Ca seviyesi birçok hastada kompensatuar hiperparatiroidizm nedeniyle normal sınırlar içindedir (36). Fosfor retansiyonu ve böbrekten azalmış aktif D3 vit (Calcitriol) üretimini içeren birtakım faktörler hipokalsemiye yol açar ve bunlar bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu azaltırlar ve iskelet sisteminde PTH’nin kalsemik etkisine direnç geliştirirler. Kalsiyum PTH sekresyonunun major düzenleyicisi olduğu için, persistan hipokalsemi hiperparatiroidizm gelişmesinin güçlü bir stimulanıdır.

Progresif KBH’de fosfor böbrekler tarafından tutulur. Ancak GFR normalin <%30’una düşmeyene kadar hiperfosfatemi gelişmez. İleri evre KBH’ye kadar, kompensatuar hiperparatiroidizm, fosfatüri ile sonuçlanır ve serum fosfat seviyesini normal aralıkta tutar. Fosfat retansiyonu, böbreklerden Calcitriol üretimini azaltır ve böylece intestinal kalsiyum absorpsiyonunun azalmasına yol açarlar bundan dolayı PTH sekresyonu stimule olur. Buna ilaveten hiperfosfatemi, paratiroid bezinde calcitriol etkisine direnç ile ilişkilidir ve hiperparatiroidizm gelişmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda hiperfosfatemi iskelet sisteminde direnç yol açar, hipokalsemiye yol açar ve PTH sekresyonunu stimule eder. Fosfat’ın, serum kalsiyum ve calcitriol değişikliklerinden bağımsız olarak kendiliğinden PTH sekresyonuna etkisi olduğu görülmektedir (37, 38). Fosfat serum kalsiyum seviyesinden bağımsız olarak paratiroid büyümesi üzerine de etkili olabilir (39, 40).

25 hidroksivitamin D, böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enzimi tarafından aktif metaboliti olan 1,25 hidroksivitamin D’ye dönüştürülür. Böbrekler calcitriol üretiminin major yeridir ve böbrek kitlesinde azalma olduğunda calcitriol üretimi azalır. Plazma calcitriol seviyesi, hafif ve orta böbrek hastalığında normal olabilir.

Metabolik Asidoz

Metabolik asidoz kronik böbrek hastalığı ile ilişkilidir ve hidrojen iyon atılımında bozukluk ve bikorbanat kaybı (özellikle interstisyel böbrek hastalıklarında) sonucu gelişir. Hastalar

evre 5 olana kadar klinik sonuçlar nadir görülür. Basit bir uğraşta bile dispne gelişebilir. Benzer semptomlar anemi ve pulmoner ödemde de olabildiğinden dikkatli değerlendirme gerekmektedir. Asidozun gelişimi hiperkalemiyi ağırlaştırır, protein anabolizmasını inhibe eder ve hidrojen iyonlarının tamponlandığı kemiklerden kalsiyum kaybını hızlandırır (41). Evre 5 KBH'li hastalarda şiddetli asidozun mevcudiyeti (örn: serum $\text{HCO}_3^- < 20$ mmol/l) diyalize başlamanın bir endikasyonudur.

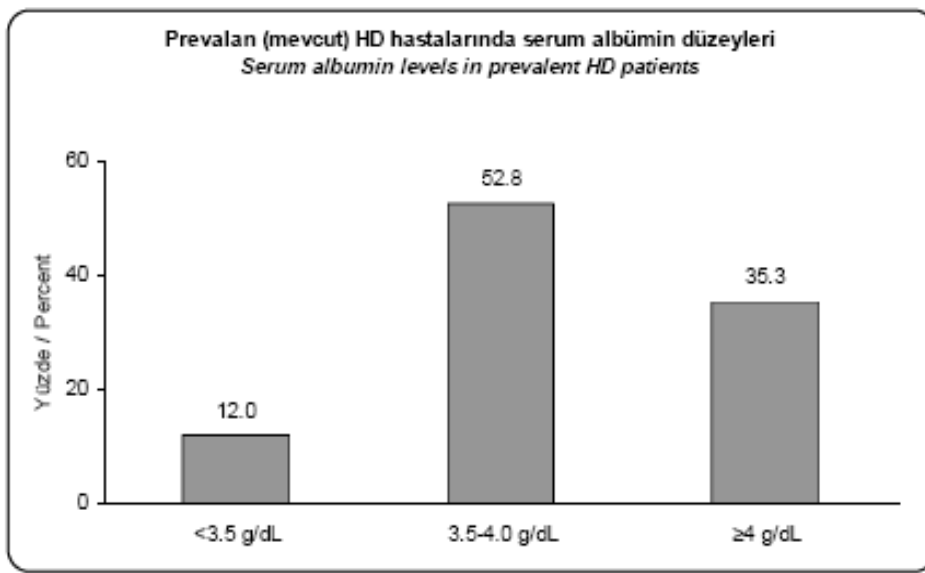
Malnütrisyon

Malnütrisyon diyaliz hastalarında yaygındır fakat evre 4-5 hastalarda da görülebilir ve ölüm için artmış risk ile ilişkilidir (42). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda protein enerji malnutrisyonunun (PEM) olması mortalitede 2-10 kat artışa neden olmaktadır. Protein alımındaki ve vücut ağırlığındaki düşüklük hemodiyaliz hastalarında mortalitenin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda serum albumin düzeyindeki 1 gr/dl'lik azalmanın kardiyovasküler mortalitede %39-66'lık bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Malnütrisyon diyaliz öncesi hastalarda %30-51 oranında görülürken, HD hastalarında %23-76, PD hastalarında ise %18-50 oranında görülmektedir.

Nedenleri multifaktöryeldir ve anoreksi, asidoz, insülin rezistansı, inflamasyon ve idrar protein kaybını içerir. Biyokimyasal belirteçler; serum albumin, transferin ve kolesterol seviyelerinde düşmedir. Evre 4-5 hastalarda kilo takibi dikkatli yapılmalıdır. SDBY hastalarında, normal aktiviteli biri için 35-38 kcal/kg kaloriye ihtiyacı vardır. Hemodiyaliz işlemi esnasında 8-12 gr amino asit kaybı olmaktadır. Protein kaybı ise molekül ağırlığı nedeniyle çok azdır. Periton diyalizi işleminde ise günde 8-15 gram protein kaybı söz konusudur. Peritonitli hastalarda ise protein kaybında artışın yanı sıra iştahsızlık ve metabolizmada artış söz konusudur (43, 44).

Türk nefroloji derneği 2007 raporlarına göre hemodiyaliz hastalarında albumin düzeyleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Türk nefroloji derneği 2007 raporlarına göre hemodiyaliz hastalarında albumin düzeyleri



Sodyum ve Su Retansiyonu

KBH'nin komplikasyonlarından birisi de su ve elektrolit metabolizmasının bozulmasıdır. Böbrek yetmezliğinin ileri evrelerine kadar serbest su klirensi korunmuş olmasına rağmen, KBH'li hastaların idrarı dilüe etme ve konsantre etme yetenekleri bozulmuştur. Plazma sodyum konsantrasyonu genellikle normal sınırlarda olmasına rağmen, KBH'de böbrekler tarafından sodyum tutulumu ve kullanımı değişir. GFR düştükçe, başlangıçta sodyum ve su homeostazı devam ettirilir, çünkü glomerüller tarafından filtre edilen sodyum ve suyun büyük miktarı atılır.

KBH'nin erken etkilerinden biride büyük miktarda sodyum ve su alımını böbreğin kompanse etmesindeki kısıtlanmadır. Normal kişilerde hidrasyon durumuna bağlı olarak idrar atılımı 20-1500 ml/saat olarak değişebilir, kronik böbrek hastalarında bu aralık sınırlandırılmıştır. Bu kişilerde, aşırı su alımı dilüsyonel hiponatremi yapabilir. Böbrek fonksiyonları düştükçe, birçok hastada sodyum retansiyonu gelişir ve ekstraselüler volüm genişler. Bu hastalar ayaklarda şişlik veya pulmoner ödeme bağlı nefes darlığı, kısa nefes almadan şikayetçi olabilirler. Sodyum alımının günlük 2.4 g (100 mmol) sınırlandırılması böyle şikayetleri azalmasına yardımcı olabilir ve kan basıncında artışı kontrol etmemize yardımcı olur.

Hiperkalemi

Evre 4-5 KBH'de hiperkalemi gelişebilir ve hiperkalemi günlük 60 mmol'den az potasyum alınması ile yönetilebilir. Akut böbrek yetmezliğinin aksine, bu hastalar yüksek potasyum konsantrasyonunu aritmiler ve elektrokardiyografik değişiklikler olmaksızın tolere edebilirler. Ancak serum K konsantrasyonu sürekli 6.5 mmol/l üzerinde ve düzeltilebilir, şiddetlendirici bir faktör tanımlanmadığında diyaliz gerekebilir. İyon değiştirici ajanların alımı hoş değildir, şiddetli konstipasyona neden olabilir.

Endokrin Anormallikler

Tiroid Hormonları

Toplam plazma tiroksin (T4) seviyeleri normal olabilir ve T4 -T3 konversiyonu bozulduğu için reverse T3 artabilir. Tiroid bağlayıcı ajanın kaybına bağlı olarak dolaşan toplam T4 konsantrasyonunu daha fazla azaltabilir (45). Ancak hastalar klinik olarak hipotiroidik olmazlar ve tiroid stimulan hormon seviyesinin ölçümü halen KBH'da hipotiroidizm için güvenilir bir testtir.

Büyüme Hormonu

Büyüme hormonunun klirensi geciktiğinden ve hipotalamik-hipofizer kontrol değiştiği için evre 5 KBH'de plazma büyüme hormon seviyesi artabilir (46). Çocuklarda, büyüme geriliği gelişebilir ve bu durum fizyolojik dozun üstünde eksojen rekombinant büyüme hormonu verilmesi ile düzeltilebilir.

İnsülin

İnsülinin azalmış klirensi azalmış periferik direnç ile dengelenir. Bunun sonucu olarak, genellikle herhangi bir klinik durum meydana gelmez ve hastalar hipoglisemiye eğilimli değildirler. Ancak, diyabetik hastalarda, böbrek fonksiyonları azaldıkça insülini azaltmak gerekebilir ve diyaliz başladığında tersine eğilim olabilir (47).

Sex Hormonları

Erkekler

Prolaktin seviyeleri evre 5 KBH'de artar, jinekomasti ve seksüel disfonksiyona katkıda bulunabilir. Testosteron seviyeleri sıklıkla düşük-normaldir, gonadotropinler artabilir ve testiküler disfonksiyonu işaret eder (48). Erkeklerdeki en önemli seksüel problem muhtemelen erektil disfonksiyondur. Bu endokrin bozukluklardan çok nörolojik, psikolojik ve vasküler anormalliklerden kaynaklanır ve sildanefil sitrat gibi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerine yanıt verebilir.

Kadınlar

Evre 4-5 KBH’de hipofizer-ovaryan aks bozulabilir (49). LH seviyeleri artmasına rağmen, normal pulsatil salınım ve preovulatuvar pik yoktur. Bundan dolayı sikluslar sıklıkla anovulatuardır ve düzensiz olabilir veya amenore olabilir. Yükselmiş prolaktin seviyeleri de infertiliteye katkıda bulunabilir. Nadiren diyaliz alan hastalar gebe kalabilirler ve nadiren gebeliklerini term döneme sonlandırırlar.

Psikolojik Komplikasyonlar

KBH ile ilişkili psikolojik problemler anksiete ve depresyonu içerir. Birçok hasta yeterli bilgilendirme ve doğru destek ile yönetilebilir, diğerleri ise yoğun tavsiyelerden fayda görebilirler. Kısa dönem antidepresan tedavisi yardımcı olabilir.

Nörolojik Komplikasyonlar

KBH’de görülen nörolojik komplikasyonlar Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: KBH’de görülen Nörolojik Komplikasyonlar.

Üremik Ensefalopati
Periferik Nöropati
Otonom Nöropati
Uyku Bozuklukları
Huzursuz Bacak Sendromu

Gastrointestinal (GIS) Komplikasyonlar

Yaygın görülen GIS semptomları; anoreksi, bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon hıçkırık, ağızda metalik tat ve üremik fetörden oluşmaktadır. Ayrıca KBH’de primer GIS bozukluklarının prevalansı da artmıştır. Bunlar Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: KBH’de sıklığı artan GIS hastalıkları.

1-Gastroözofagial Reflü
2-Gastroparezi
3-Peptik Ülser
4-Akut Pankreatit
5-Gastrit ve Duodenit
6-Spontan Kolonik Perforasyon
7-Fekal İmpakt
8-Kasyon Değiştirici reçinelerle indüklenen Kolonik Nekroz
9-Nonoklüziv Mezenterik İskemi/İnfarkt
10-GIS Kanama

Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar

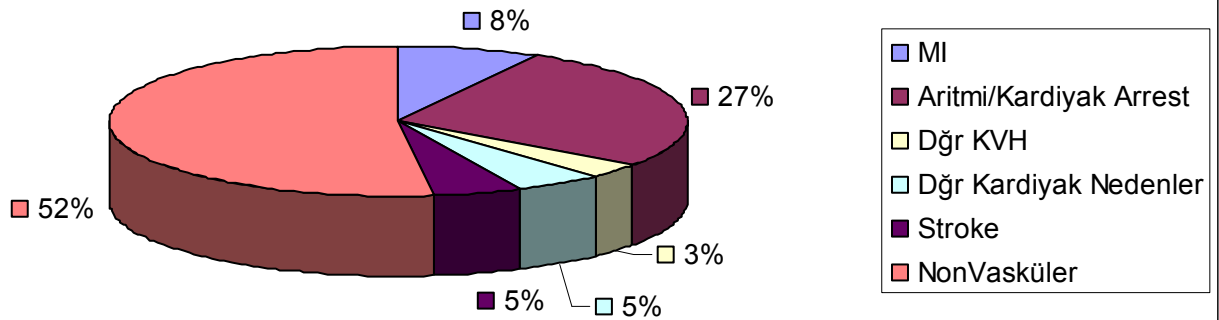
Kronik böbrek hastalarının yaşam süresi kısalmıştır ve inme, MI ve konjestif kalp yetmezliğini kapsayan kalp hastalıkları diyaliz hastalarındaki erken ölümlerin % 50’sinden sorumludur (1). Renal replasman tedavisindeki hastaların kardiyovasküler hastalıklardan dolayı erken ölüm riskinin sıradışı arttığı gözükmemektedir. Günümüzde renal replasman tedavisinde olumlu gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ile 20 kat daha fazladır (50-52). Diyaliz hastalarındaki ölüm nedenleri tablo 12’de gösterilmiştir. ABD’de 25-34 yaş grubundaki diyaliz hastalarının yıllık kardiyovasküler mortalite oranı 85 yaş üzerindeki sağlıklı insanların yıllık kardiyovasküler mortalite oranına denk olduğu saptanmıştır. SDBY’li hastaların % 30 kadarı RRT’lerinin ilk yılında konjestif kalp yetmezliği (KKY) nedeniyle hastaneye yatırılırlar.

Kardiyovasküler mortalitenin en önemli nedeni ateroskleroz olmasına rağmen, KVH paterni bu volüm yükünde ve sol ventikül hipertrofisinde atipiktir. Bunlara ilaveten, ani kardiyak ölüm, aritmiler, hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı, perikardit insidansı anlamlı derecede artmıştır ve kardiyak arrest ve aritmi bu hasta popülasyonunda kardiyovasküler ölümün major nedenidir. GFR’nin düşmesi ile HT’nin prevalansı progresif artar ve diyaliz hastalarının %75-%85’inde mevcuttur. Hipertansiyonun

sonucu olarak (ve diğer faktörler, örneğin; anemi, volüm fazlalığı) KBH’de SVH prevalansı son derece artar.

Bundan dolayı kronik böbrek hastaları KVH için yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilmelidir. NKF bünyesindeki çalışma grubu, 1999 yılında KBH’de artan KV riski vurgulayan bir rapor yayınlamıştır. Bu raporda KBH’nin KVO açısından en yüksek risk sınıfında değerlendirilmesi, tedavi önerilerinin bu konu göz önünde bulundurularak yapılması gerektiği vurgulanmıştır (4). Kardiyovasküler ölüm için artmış risk genç kronik böbrek hastalarında en fazladır. Bilinen başlıca risk faktörleri (sigara, HT, yaş vb.) yanı sıra KBH ile ortaya çıkan hastalığa özgü risk faktörleri de KVH sıklığının artmasına sebep olur. Bu risk faktörleri: sıvı fazlalığı, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki bozukluklar, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, lipid metabolizma bozuklukları, hiperhomosisteinemi, üremik toksinler ve damar kalsifikasyonu olarak sıralanabilir (53-57). Fakat tüm bunlar bu hasta popülasyonundaki artmış kardiyovasküler riskin ancak yarısını açıklamaktadır.

Tablo 12: Diyaliz hastalarındaki ölüm nedenleri



Etyoloji ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Kardiyovasküler risk faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri	Üremi Spesifik Risk Faktörleri
1-Sigara	1-Endotel Disfonksiyonu	1-Volüm Yüklenmesi
2-Erkek Cinsiyet	2-İnflamasyon	2-Hiperhomosisteinemi
3-DM	3-Oksidatif Stres	3-Üremik Toksinler
4-HT	4-Sempatik Aktivasyon	4-Vasküler Kalsifikasyon
5-Sedanter Yaşam	5-Proteinlerin Karbamilasyonu	5-Hiperparatiroidizm
6-SVH		6-PO4 retansiyonu
7-İnsülin Rezistansı		7-Anemi
8-Dislipidemi		

Yaş, Cinsiyet, Sigara

RRT alan birçok hastada yaşla birlikte KVH daha sık gözükür. ABD'de diyalize başlayan hastaların yaş ortalaması 60 yaştan büyüktür ve ölüm riski yaşla yıllık %3 artar. Kronik böbrek hastalarının tüm yaş gruplarında MI insidansı erkeklerde, kadınlara göre yaklaşık 2.5 kat daha fazladır. Sigara, kronik böbrek hastalarında KVH ile ilişkilidir. Sigaranın bırakılmasını önermek gerekmektedir.

Diyabetes Mellitus (DM)

DM, SDBY'nin en önemli nedenidir ve kardiyovasküler komplikasyonların prognozu bu hastalarda daha kötüdür. RRT başlayan diyabetik hastalar dislipidemi, hipertansiyon, artmış

oksidatif stres, inflamasyon işaretlerini içeren multifaktöriyel KVH risk profili gösterirler. Diyaliz başlanan diyabetik hastalar diyabetik olmayan SDBY'li hastalar ile karşılaştırıldığında DM' ün tüm ölümler ve kardiyovasküler ilişkili ölümler için bağımsız bir risk faktörü olduğu sürpriz değildir, diyabetik hastalarda risk KAH için %65, erken ölüm için %36, MI sonrası ölüm için %34'tür.

Hipertansiyon (HT)

HT, KVH için önemli bir risk faktörüdür. Düşük kan basıncı diyaliz hastalarının mortalitesi ile koreledir. Artmış nabız basıncı ile birlikte izole sistolik hipertansiyon diyaliz hastalarında en sık görülen basınç anomalisidir. Damar sertliği, artmış nabız dalga hızına neden olur ve erken yansıyan nabız dalgası tarafından artmış sistolik pik basıncı ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol ventrikül disfonksiyonu ve sonunda KKY gelişir. HT, SVH'ye neden olarak, KBH'deki kardiyak hasarda önemli bir rol oynar (58). Foley ve ark. , ortalama kan basıncındaki artışın, yaş, diyabet, iskemik kalp hastalığı, hemoglobin ve serum albumini için düzeltme yapıldığında bile, SVH'de ilerleyici bir artışa, kalp yetmezliğine ve iskemik kalp hastalığına neden olduğunu göstermişlerdir (59).

Dislipidemi

KBH popülasyonunda, hiperkolesterolemi, KVH ve mortalite arasındaki ilişki zayıftır; çünkü kardiyomiyopati ve arterioskleroz gibi kardiyovasküler anormaller bu hastalarda dislipidemiye göre diğer faktörlerle daha fazla ilişkilidir. Paradoksal olarak yüksek serum kolesterolünden ziyade düşük serum kolesterolü diyaliz hastalarında zayıf survey ile ilişkilidir (60). Bu ters epidemiyoloji malnütrisyon veya inflamasyon ile ilişkilidir.

Birçok SDBY hastasında trigliserid seviyeleri artar, oysa total serum kolesterolü beslenme durumu ve inflamasyonun varlığına bağlı olarak artmış, düşük veya normal olabilir. HDL kolesterol tipik olarak azalmıştır ve LDL, VLDL, Lipoprotein (a) seviyeleri artmaya eğilimlidir. Artmış Lipoprotein (a) seviyeleri KVH için artmış mortalite ile ilişkilidir.

İnsülin Rezistansı

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verileri, değişik böbrek fonksiyon seviyeleri olan hastalarda metabolik sendromun, inflamasyon ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (61).

Geleneksel Olmayan ve Üremi Spesifik Risk Faktörleri

Oksidatif Stres

Böbrek ve böbrek dışı yapılan Kohort çalışmaları, artmış oksidatif stresin (serbest radikallerin fazlalığı) aterogenez ve aterosklerotik kardiyovasküler olaylar ve diğer SDBY komplikasyonları ile ilişkili olabildiğini göstermiştir. Vasküler duvarda reaktif oksijen türlerinin bulunması aterosklerozun karakteristik özelliğidir. Oksidatif stres, reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan koruyucu sistemler arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Sadece reaktif oksijen ürünlerinin artması, oksidatif stres anlamına gelmez. Beraberinde antioksidan mekanizmaların da etkilenmesi, yani her ikisi arasındaki dengenin bozulması gerekir (62).

İnflamasyon

Diyaliz hastalarının çoğu kronik inflamasyon halindedirler (63). İnflamatuar yanıtın akut fazı, vücudun herhangi bir uyarıya karşı (infeksiyon, travma vb.) ani bir şekilde başlattığı fizyolojik değişikliklerdir. Birçok çalışma CRP, IL-6, fibrinojen ve beyaz küre sayısı gibi çeşitli inflamasyon göstergelerinin, kronik böbrek hastalarının mortalitesi için güçlü ve bağımsız öngörücüler olduklarını göstermiştir (63). KBH’de diğer bir güçlü sonuç öngörücüsü hipoalbuminemi ve inflammatuar göstergeler ile güçlü biçimde ilişkilidir. İnflamatuar yanıt esnasında düzeyi düşen plazma proteinlerine negatif, artanlara ise pozitif akut faz reaktanı denir. İnflamatuar belirteç olan CRP ile proinflammatuar sitokinlerin artışı diyaliz hastalarında morbidite artışına yol açmaktadır. İnflamasyonda artan CRP, IL-1 ve IL-6 gibi proinflammatuar sitokinlerin ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, malnütrisyon ve ateroskleroz gibi çeşitli sistemik etkileri vardır. CRP ile birlikte IL-6, TNF-alfa; vasküler kalsifikasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi aterojenik özelliklere sahip olabilirler.

Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu KBH’nin önde gelen özelliğidir. KBH’de endotel disfonksiyonunun nedenleri; inflamasyon, asimetrik dimetilarginin (ADMA) retansiyonu, oksidatif stres, hiperhomosisteinemi, dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyondur (64). NO sentazın endojen bir inhibitörü olan ADMA, böbrek yetmezliğinde birikir ve NO düzeyinde azalmaya sebep olur. NO düzeyindeki azalma, KBY ile ilişkili endotelyal disfonksiyonda en önemli rolü oynamaktadır (65). KBH’de endotelyal disfonksiyon hem büyük hem de küçük çaplı arterlerde izlenir (66). Mikroalbuminuri endotelyal disfonksiyon ile ilişkilidir ve onun bir göstergesi olabilir (67).

Anemi

Anemi SDBY’de SVH ve SV dilatasyonu için major nedenlerdendir. Eritropoetin ile aneminin düzeltilmesi SVH’de gerileme yapabilir.

Sekonder Hiperparatiroidizm ve Mineral Metabolizması

Kalsiyum ve fosfat metabolizması bozuklukları KBH evre 3’e kadar erken evrelerinde başlar ve ateroskleroz ve arterioloskleroz kalsifikasyonu için potansiyel nedendirler. Çeşitli epidemiyo-lojik çalışmalar, hiperfosfatemi ve yükselmiş kalsiyum-fosfat çarpımının mortalitenin bağımsız, güçlü risk öngörücüsü olduğunu göstermişlerdir, oysa hiperkalsemi orta risk taşır ve artmış immünreaktif paratiroid hormon (iPTH) zayıf risk taşır (fakat halen anlamlı riske sahiptir). Artmış serum fosfat düzeyleri de valvüler kalsifikasyon ve kardiyak ölümler (özellikle KAH ve ani ölümden ileri gelen ölümler) ile ilişkilidir.

Kardiyovasküler Kalsifikasyon

Kardiyovasküler kalsifikasyon arterial media, arterosklerotik plaklar, miyokardium ve kalp kapaklarını tutabilir. Medial kalsifikasyon arteriyel sertliğe neden olur ve sonuç olarak nabız basıncı artar. Sol ventrikül hipertrofisine ve artmış kardiyovasküler mortalite riskine yol açarlar. Vasküler kalsifikasyonu ölçmede ve tespit etmede değişik metodlar geliştirilmiştir. Bu metodlardan en önemli olan ikisi; electron beam tomografi (EBCT)ve multislice spiral CT dir. Diğer kullanılan metodlar ise; Ekokardiyografi, ultrason, CT, MR ve angiografidir (68).

İleri Glikolizasyon Son Ürünleri

Pentozidin, N-carboxymethyl-lysine (CML), Advanced Glycation End Products (AGEs) KBH’de birikir ve arteroskleroz ve diyaliz ilişkili amiloidoza katkıda bulunabilirler. Ancak ne yükselmiş pentozidin ne de CML seviyeleri KBH’de mortaliteyi tahmin ettirmez ve AGEs’in böbrek hastalarındaki rolü spekülatif kalmıştır.

Hiperhomosisteinemi

Evre 5 KBH’de hiperhomosisteinemi prevalansı % 90’ı aşar. Böbrek fonksiyonları plazma homosistein konsantrasyonunun önemli bir belirleyicisidir. GFR yaklaşık 70 ml/dk’nin altına düştüğü zaman, serum homosistein düzeyleri ters orantılı olarak artmaya başlar. Homosistein aracılıklı vasküler hasar direkt endotelial toksisite yanısıra trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar nedeniyle de gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda homosistein düzeylerindeki artış kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite için önemli

bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. SDBY hastalarında homosistein düzeyindeki her 10 µmol/l'lik artışın aterotrombotik olaylarda %35 risk artışına, fatal kardiyovasküler komplikasyonlarda % 20'lik risk artışa neden olduğu rapor edilmiştir (69,70).

KBY'de Görülen Kardiyak Hastalıklar

1. Konjestif kalp yetmezliği:

Miyokardiyal iskemi ve/veya sol ventrikül hipertrofisine sekonder oluşan anormal kardiyak fonksiyonlar; üremide su ve tuz retansiyonu nedeniyle konjestif kalp yetmezliği ve pulmoner ödeme neden olur.

2.İskemik kalp hastalığı:

KBY'de koroner kalp hastalığı prevalansının artışında hem klasik hem de KBY ile ilişkili risk faktörleri önemli rol oynar. Klasik risk faktörleri; diyabet, hipertansiyon, hipervolemi, dislipidemi, sempatik aktivite artışı ve hiperhomosisteinemidir. KBY ile ilişkili risk faktörleri ise anemi, hiperfosfatemide, hiperparatiroidi ve diyalizle beraber katlanarak artan mikroiñlamasyondur. Tüm bu faktörler sol ventrikül hipertrofisi ve mikrovasküler hastalığa bağlı olarak miyokardın iskemiye toleransını azaltırlar. Sonuçta iskemik kalp hastalığı gelişir.

3.Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi:

KBH'de HT genellikle artmış volüme bağlıdır. Ayrıca hastalarda renin sekresyonunun ve sempatik aktivitenin artması sonucu vazokonstriksiyon oluşması ve vazodilatör prostaglandinlerin renal yapımının azalmış olması da HT oluşumunda önemli rol oynar. En önemli faktör hasarlı böbreğin yeterli miktarda sodyumu atamaması nedeniyle vücuttaki suyun da artmasıdır. KBY hastalarının % 90'ında esas nedeni oluşturur. Hastalar kuru ağırlıklarına indirildiği zaman büyük bir kısmında kan basıncını kontrol etmek mümkün olabilmektedir.

Bazen hipertansiyon KBY seyrinde erken safhada ortaya çıkabilir ve böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ve kardiyovasküler hastalık gelişimi gibi sonuçlar doğurabilir. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma; kan basıncı düzeyi ile diyabetik ve non diyabetik böbrek hastalığı gelişme hızı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. KBY'de eritropoetin kullanımı kan basıncını yükseltebilir ve antihipertansif ilaç gereksinimi arttırabilir. Anemi ve arteriyovenöz fistül kardiyak outputu arttırarak sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Sol ventrikül hipertrofisi ve dilate kardiyomiyopati, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin

artışında en önemli risk faktörleridir. Primer olarak uzun süreli hipertansiyon ve volüm yüklenmesi sonucunda gelişirler.

4.Perikardit:

Diyalize yeni başlayan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde % 40-70 oranında perikardta sıvı toplandığı görülmektedir. Diyaliz tedavisinin başlaması ile perikardit bulguları düzelir. Perikarditin tedavisinde periton diyalizi hemodiyalize göre daha etkilidir. Hastaların az bir kısmı sternum altında devamlı, hafif bir ağrıdan yakınır. Oskültasyonda sternum üstünde perikardiyal frotman duyulur ve bu acil diyaliz endikasyonudur. Klasik elektrokardiyografik bulgular PR intervalinde kısalma ve diffüz ST elevasyonudur. Perikardiyal sıvı artışı ekokardiyografi ile saptanabilir. Üremik perikarditte toplanan perikardiyal sıvı viral perikarditlere göre daha fazla hemorajik olma eğilimindedir (71).

5.Aritmiler

Aritmiler, SDBY’de yaygın görülen klinik problemlerdendir ve sıklıkla diyaliz süresince ortaya çıkmaktadır. Ani ölüm, SDBY’de en önemli mortalite nedenlerindendir, sıklıkla ventriküler fibrilasyondan kaynaklanır, asistolik olaylar (% 20) diğer önemli sık sebebidir. Hiperkalemi, SDBY’de aritmiler ve ani ölüm ile ilişkili en önemli metabolik anomalidir.

Diyaliz esnasındaki aritmiler sıklıkla multifaktöriyel orjinlidir. SVH, konjestif kardiyomiyopati, üremik perikardit, sessiz miyokardiyal iskemi ve ileti sisteminin kalsifikasyonuna yetişkin diyaliz hastalarında sıklıkla rastlanmaktadır. Bunlara ilaveten sıvı-elektrolit, asid-baz değişiklikleri diyaliz esnasındaki aritmileri hızlandırabilir. QTc (düzeltilmiş QT) dispersiyonu (standart 12 derivasyonlu EKG’de maksimum ve minimum QTc arasındaki fark) diyalizi takiben uzayabilir ve diyaliz hastalarında kardiyak komplikasyonların prognostik bir belirteci olduğu önerilmektedir. Kardiyak arrest, her 100.000 diyaliz seansında 7’dir ve yaşlı, diyabetli ve santral venöz kateter kullananlarda daha yaygındır (72). Diyaliz esnasında ani ölümlerin yaklaşık % 80’ninin nedeni ventriküler fibrilasyondur.

2.3. ELEKTROKARDİYOĞRAFI

Elektrokardiografi (EKG), kalpten kaynaklanan elektriksel potansiyellerin iletim sırasında çevre dokulara yayılmasından yararlanılarak vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. Yaygın olarak kullanılan 12 derivasyonlu EKG’de frontal düzlemde kayıt alan 6 adet ekstremité ve horizontal düzlemde kayıt alan 6 adet göğüs (prekordial) derivasyonu mevcuttur. Ekstremité derivasyonları iki ekstremité arası potansiyellerinin farkını kaydeden 3 adet bipolar (I, II, III) ve üç adet unipolar (aVR, aVL, aVF) derivasyondan oluşur. EKG 1 mm²’lik karelere ayrılan standart EKG kağıdına kaydedilir. Genel olarak 25 mm/sn hızda kayıt alındığından bir küçük yatay kare 0.04 saniyedir (73).

EKG’deki başlıca dalga ve segmentler şunlardır (Tablo 14):

P Dalgası: Atriyumların depolarizasyonu ile oluşur. Başlangıç bölümü sağ atrium depolarizasyonunu ve ikinci kısmı sol atrium depolarizasyonunu gösterir. Yüksekliği 2.5 mm’yi, genişliği 0.11 saniyeyi geçmez.

PR Aralığı: P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan aralıktır. Sinoatrial düğümünden çıkan uyarının ventriküler purkinje liflerine iletilmesine kadar geçen süreyi gösterir. Normal erişkinde 0.12-0.20 saniyedir.

QRS Kompleksi: Ventriküler depolarizasyonu gösterir. İlk negatif dalga Q, ilk pozitif dalga R, 2. negatif dalga S ve 2. pozitif dalga R’ olarak adlandırılır. Normal erişkinde < 0.12 saniyedir.

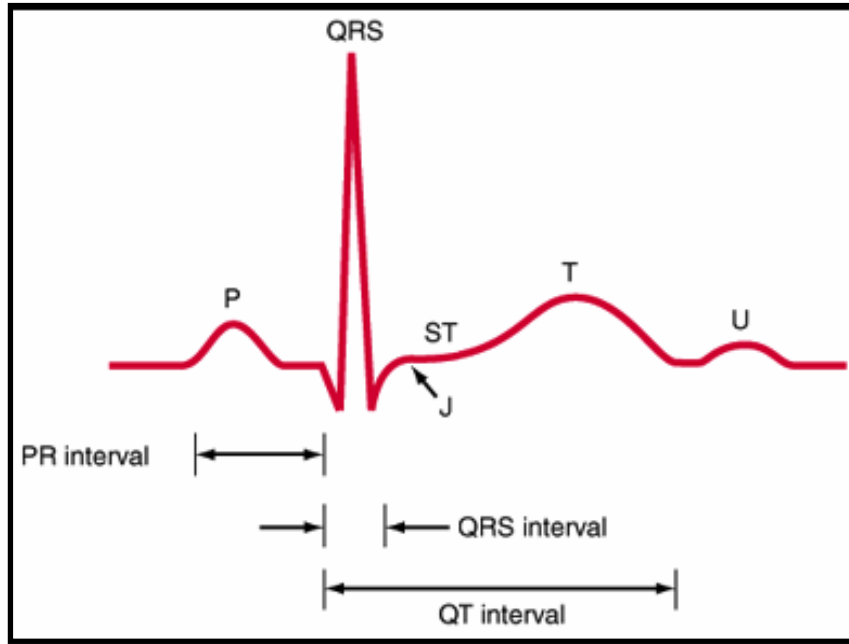
T Dalgası: Ventriküllerin repolarizasyonunu gösterir. Normal bir EKG’de T dalgasının genişliği 0.15 saniye, voltajı ise 0.2-0.3 mV arasındadır.

ST Segmenti: QRS kompleksinin bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan bölümdür. Aksiyon potansiyelinin plato fazına uyar. Normalde ekstremité derivasyonlarında izoelektrik çizgiden 0.5-1 mm’den fazla sapma göstermez.

QT Aralığı: QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonunu kadar olan aralıktır. Ventriküllerin elektriki sistolünü gösterir. Normal süresi 0.35-0.44 saniyedir. Yaş, cins ve kalp hızına göre değişiklikler gösterir.

U Dalgası: T dalgasından sonra görülür. Amplitüdü nadiren 1 mm'yi geçer. V3 derivasyonunda en belirgindir. Ventrikül kasındaki ard potansiyeller veya purkinje liflerinin repolarizasyonunu gösterir (74, 75).

Tablo 14: EKG'deki dalga ve segmentler



QT MESAFESİ

Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta dönüşüne kadar geçen süre QT mesafesi olarak adlandırılır. QT mesafesi, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır.

Erişkinlerde 0.35 ile 0.44 saniye arasında değişir. QT mesafesi kalp hızıyla değişkenlik gösterdiği için Bazzet formülü ile düzeltilerek hesaplanır. Düzeltilmiş QT mesafesi (QTc) QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesiyle elde edilir. Düzeltilmiş QT mesafesinin üst sınırı 0.46 sn'dir (460 ms) (76).

QT aralığı, her derivasyonda o lokalizasyona uyan ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat toplam süresini verir; kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması QT aralığının kısalmasına neden olurken, hızın azalması QT uzamasına neden olur. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı hesaplanmalıdır. Çeşitli formüllerle QT aralığı kalp hızına göre düzeltilebilir. QTc (düzeltilmiş – corrected QT) kalp hızı dikkate alınarak ve bazı formüllerde ortalama kalp hızı 60/dakikaya göre düzeltilmiş QT değeridir. QTc EKG üzerinden hesaplanmış bir değerdir ve en sık olarak 1918 yılında tanımlanan Bazett formülü ile hesaplanabilir.

Bazett Formülü

$$QTc = \text{Ölçülen QT intervali (saniye)} / \sqrt{R-R \text{ intervali (saniye)}}$$

Kısa QT intervali nedenleri

- 1.Hiperkalsemi
- 2.Dijitaller
- 3.Tirotoksikoz
4. Artmış sempatik aktivite

QT uzamasına yol açan nedenler nedenler Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15:QT uzamasına yol açan nedenler.

1.Elektrolit anormallikleri	2.İlaçlar	3.Konjenital uzun QT sendromu	4.Diğer nedenleri
Hipokalemi	Sınıf 1a antiaritmik ajanlar: Kinidin, prokainamid, disopiramid		2. ve 3. derece A-V blok
Hipokalsemi	Sınıf 1c antiaritmik ajanlar: Propafenon		Ventriküler elektriksel iletinin kesilmesi
	Sınıf III antiaritmik ajanlar: Amiodaron, bretilyum, dofetilid, n-asetil prokainamid, sematilid, sotalol.		Myokardiyal infarktüs
	Psikotropik ajanlar: Trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler, haloperidol		Myokardiyal iskemi
	Antibiyotikler: Eritromisin, trimetoprim-sulfametaksazol		Serebrovasküler olaylar (subaraknoid kanama)
	Antifungaller: Ketakonazol, itrakanazol		Hipotermi
	Serotonin antagonistleri: Ketanserine, zimeldin.		
	Kemoterapötikler: Pentamidin, antrasiklinler.		
	Diğerleri: Bepridil, sisaprid, prednizon, prenılamin, probucol, kloral hidrat		

2.4. QT DİSPERSİYONU

EKG'deki en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd), eğer düzeltilmiş QT mesafeleri kullanılırsa da düzeltilmiş QTc dispersiyonu (QTcd) denir. QT mesafesinin bölgesel farklılığını gösterir. 40 ms ile 50 ms arasındaki değerler normal olarak kabul edilir (77).

$$QTd = QT_{max} - QT_{min}$$

QT apex dispersiyonu en fazla V1-V6, ikinci sırada V1-V2, üçüncü sırada da V5-V6'ncı derivasyonlar arasında gözlenir. EKG'de ölçülen tek bir QT aralığı ventrikül dinlenme zamanı ve repolarizasyon dağılım değişkenliği hakkında tam bir bilgi vermediği için bölgesel değişiklikleri en iyi şekilde QT dispersiyonu (QTd) yansıtır. QT intervalinin derivasyonlar arasındaki farkı, bölgesel repolarizasyon farklılığını gösterir (78, 79). Rotterdam çalışmasında 55 yaş üzerindeki kişiler 4 yıl izlenmiştir. Kardiyak ölüm sıklığı QTd en uzun olan grupta QTd en kısa olan gruba kıyasla iki kat yüksek bulunmuştur. Total mortalite bakımından benzer biçimde iki grup arasında % 40 fark bildirilmiştir (80).

Ventriküler aritmi riskini kolay ve invazif olmayan bir yöntemle göstermesi QTd'nin en büyük avantajıdır. Non kardiyolojik hastaların incelendiği çalışmalarda da QT aralığı ve QTd'nin prognostik önemi gösterilmiştir. Ayrıca diyaliz hastalarında yüksek QT dispersiyonunun kardiyak ve genel mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur (81). QT interval anormallikleri ile kardiyak ölüm arasındaki ilişki; koroner arter hastalığı, myokard infarktüsü sonrası, kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati, periferik vasküler hastalıklar, alkolik karaciğer hastalığı, diyabetik nefropati, hipertansiyon, sol ventrikül kitlesi, otonomik disfonksiyon ve metabolik sendrom komponentlerinde gösterilmiştir (82).

QT intervalinin, bütün derivasyonlarda güvenilir olarak ölçülmesinde güçlükler bulunmaktadır. Yapılan en önemli ölçüm hataları; U dalgasının T dalgasının son kısmından ayrılamamasından, T dalgası diye nitelendirilen U dalgalarından ve değişik derecelerde birbirinden ayrılamayan T ve U dalgalarından oluşmaktadır. Hipokalemi ve torsades de pointes gibi durumlarda ölçüm hataları daha da artmaktadır. U dalgaları genellikle V2 -V3 derivasyonlarında görüldüğü için maksimum QT intervalinin yanlış ölçümü de en fazla bu derivasyonlarda olmaktadır.

QT intervali ölçümünde derivasyonlar arasındaki değişkenlik, kaydetme şekline bağlı olarak etkilenebilir. Normal vakalarda standart EKG kayıtlarından yapılan QT dispersiyonu

ölçümlerinde, araştırmacılar arasında % 28- 33'lük değişkenlik olduğu ortaya çıkarılmıştır. QT intervalı bugün için manuel olarak veya buna yönelik geliştirilen algoritmalarla kompüterize yöntemlerle ölçülebilmektedir. Bazı çalışmalarda bu iki yöntemin diagnostik ve prognostik değerleri karşılaştırılmış, fakat birbiri ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (83). QTc uzaması ani ölüm için yaştan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Glancy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada miyokard enfarktüsü sonrasındaki ilk 2- 3 günde EKG kayıtlarında belirlenen, QT dispersiyonu ile görülen ölüm olayları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Fakat miyokard enfarktüsü sonrası birinci ayda belirlenen artmış QT dispersiyonunun mortalite ile ilişkili olduğu ve QTd değerindeki artışın ani ölüm ve progresif kalp yetmezliğine bağlı ölümleri önceden tahmin etmek açısından faydalı olabileceği ortaya konulmuştur (91). Her ne kadar QT ölçümü konusundaki metodolojik problemler halen tam olarak çözülememişse de, QT dispersiyonu kolay elde edilebilir, noninvazif ve ucuz bir parametredir. Yararı konusunda ise bir çok kardiyolojik çalışma yapılmış ve QT dispersiyonunun prognostik önemi ortaya konmuştur. Bunlar;

1- Akut veya kronik MI'lı hastaların incelendiği bir çok çalışmada aritmi gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre daha uzun QT dispersiyonu saptanmıştır (84).

2- Bazı elektrofizyolojik çalışmalarda QT dispersiyonunun ventriküler aritmi gelişimini tayin edebildiği gösterilmiştir (85). Ancak yine de QT dispersiyonunun invazif elektrofizyolojik çalışmalara tercih edilmeyeceği, elektrofizyolojik araştırmanın yararlı ve kolay elde edilebilen ek bir parametresi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir (86).

3- Bir çok çalışmada QT dispersiyonunun kalp yetmezliğinde sonlanım noktaları ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. ELİTE çalışmasında kaptopril ve losartan verilen kalp yetmezliği vakalarında losartanın QT dispersiyonunu artırdığı saptanmıştır (87).

4- Bir çok yazar hipertrofik kardiyomyopati de ventriküler aritmilerin yüksek QT dispersiyonu ile birlikteliğini bulmuşlardır (88).

5- Uzun QT sendromunda beta blokerlere yanıtsız hastalarda, yanıtı hastalara göre daha yüksek QT dispersiyonu gözlenmiştir (89).

6- QT dispersiyonunu etkileyen ilaçların Torsa de Pointes'e yol açabildiği gösterilmiştir. Birçok araştırmacı kinidin, sotalol, dofetolid, propafenon ve terfenadin kullanımının daha yüksek QT dispersiyonu ve daha sık aritmiye yol açtığını bulmuşlardır (90).

İskemik ve noniskemik hastalarda uzamış ventriküler repolarizasyonun göstergesi kabul edilen QT intervalinin hayatı tehdit eden aritmiler için tanı koydurucu olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Oikarinen ve arkadaşları, QT apeks ve T end dispersiyonlarını ventriküler fibrilasyon grubunda daha fazla bulmuşlardır. Sonuçlar nonhomojen repolarizasyonun ventriküler fibrilasyona neden olduğunu desteklemektedir. Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon geçirenlerin ilk başvuru EKG'lerinde, geçirmeyenlere göre anlamlı derecede daha uzun QT ve QTc dispersiyonu belirlenmiştir (92).

Sol Ventrikül Hipertrofisi Kriterleri

EKG'de Cornell çarpımının $>2,440 \text{ mm/ms}$ ve/veya Sokolow-Lyon Voltajı $>35 \text{ mm}$ olması Sol Ventrikül Hipertrofisi bulguları olarak tanımlanmaktadır.

Cornell Çarpımı

Cornell voltajı $(RaVL + SV3) \times QRS \text{ süresi}$

Tablo 16: Sokolow Lyon Kriterleri

- | |
|---|
| <p>1- $V1-V2 S + V5-V6 R > 35 \text{ mm.}$</p> <p>2- $V5-V6 R > 26 \text{ mm}$</p> <p>3- $aVF > 20 \text{ mm.}$ veya $aVL R > 12 \text{ mm.}$</p> <p>4- $V1 S > 24 \text{ mm.}$</p> |
|---|

3. MATERYAL VE METOD

A-HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmaya; Kasım 2008 ve Eylül 2009 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nefroloji Kliniği Hemodiyaliz Ünitesinde, haftada 3 defa low-flux diyalizörlerle, bikarbonatlı ve 5 saat düzenli hemodiyaliz tedavisi alan 30 hasta, günde 4 defa 2000 cc periton diyaliz solusyonuyla el değişimi yapan sürekli ayaktan periton diyaliz tedavisi alan 30 hasta ile birlikte 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak planlandı. Tüm diyaliz hastalarında 1,25 mmol/lit Ca içeren diyalizat kullanıldı. Olgular diyaliz grubu ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Çalışma için lokal etik kurul izni ve hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri diyabetik olmayan, daha önce EKG’de disritmi tespit edilmeyenler, diyaliz yeterliliği olanlar, sistolik ejeksiyon fraksiyonu % 50 ve üzerinde olanlar, önceden koroner artere müdahale geçirmeyenler, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olmayanlar olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri Diyabetik hastalar, İskemik kalp hastalığı olanlar, Sistolik ejeksiyon fraksiyonu % 50’nin altında olanlar, sınıf 1 veya sınıf 2 antiaritmik ilaç kullananlar, EKG’de disritmisi olanlar, daha önce koroner artere müdahale geçirenler, en az 3 derivasyonda QT mesafesi ölçülemeyen hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Diyaliz hastalarının demografik özellikleri hasta dosya kayıtlarından, sağlıklı bireylerin demografik özellikleri kendilerinden alındı. Hastaların ve sağlıklı bireylerin yaşları, vücut kitle indeksleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi; vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı. Tüm olgularının sistolik ve diyastolik kan basınçları, en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ koldan havalı manometre kullanılarak ölçüldü.

Hastalardan hafta ortası diyaliz seansından önce ve kontrol grubundan 12 saat açık sonrasında alınan kan örneklerinden biyokimyasal parametreler (Üre, Na, K, Ca, P, Albumin) Aeroset / C8000 autoanalyzer cihazında (Abbott Diagnostics, USA) ve hematolojik parametreler (Hb, demir, demir bağlama kapasitesi) Cell-dyn 3700 cihazında (Abbott Diagnostics, USA) ve C-Reactive Protein (C-RP) ile ferritin electrochemiluminescence metod ile Roche Elecsys 2010 immunoassay analyzer cihazında çalışıldı.

Çalışma hastalarının ve sağlıklı bireylerin diyaliz öncesi bazal standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografi cihazı (NIHON KOHDEN, JAPAN) ile elektrokardiyo-

grafileri (EKG) çekildi (25mm/s). EKG kayıtlarından hastaların, Sokolow-Lyon Voltajı, Cornell çarpımı, Kalp hızları, QTc,QTd, QTcd ölçümleri manuel olarak yapıldı.

Tablo 17: Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

DAHİL ETME KRİTERLERİ	DIŞLAMA KRİTERLERİ
a-Diyabetes mellitus tanısı olmayanlar	a-Diyabetik hastalar
b-Daha önce EKG'si sinüs ritminde herhangi bir disritmisi olmayanlar	b-İskemik kalp hastalığı olanlar
c-Diyaliz yeterliliği olanlar	c-Sistolik ejeksiyon fraksiyonu % 50'nin altında olanlar
d-Sistolik ejeksiyon fraksiyonu % 50 ve üzerinde olanlar	d-Sınıf 1 veya sınıf 2 antiaritmik ilaç kullananlar
e-Önceden koroner müdahale geçirmeyenler	e-EKG'de disritmisi olanlar
f- KOAH'ı olmayanlar	f-Daha önce koroner müdahale geçirenler
	g-En az 3 derivasyonda QT mesafesi ölçülemeyen hastalar

B- QT DİSPERSİYONUNUN ÖLÇÜMÜ

Elektrokardiyografik inceleme kayıt hızı 25 mm/sn olacak şekilde, 10 mm/mV genlikte 12 derivasyon çekilerek tamamlandı. Q dalgasının başından T dalgasının izoelektirik hatta döndüğü son noktaya kadar ki mesafe QT aralığı olarak milisaniye cinsinden ölçüldü. U dalgası olan EKG'lerde T ve U dalgaları arasındaki en düşük nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. En az 3 derivasyonda QT mesafesi ölçülemeyen hastalar hariç tutuldu. Kalp hızına göre Bazzet formülü ($QT/\sqrt{R-R}$) ile düzeltilmiş QT aralığı hesaplandı. Her derivasyonda ard arda gelen üç atımın düzeltilmiş QT (QTc) aralığının ortalaması o derivasyonun QTc aralığı olarak alındı. En az 9 derivasyonda QTc aralığı hesaplanan hastalar çalışmaya dahil edildi. QTc dispersiyonu, en uzun QTc aralığı ile en kısa QTc aralığı arasındaki fark hesaplanarak ölçüldü. QTc dispersiyonu 50 milisaniyenin üstünde olanlar anormal olarak kabul edildi. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

C-İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilecek sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 11.5 programı kullanılarak yapıldı. Diyaliz ve kontrol gruplarının bağımlı ve bağımsız değişkenlerinin karşılaştırılmasında student t testi uygulandı. Parametreler arasındaki ilişkinin analizinde Pearson's correlation test, gruplarda bağımlı değişkenlerin (QTc, QTd, QTc dispersiyonu ve SVH sıklığı) sıklığının belirlenmesinde chi-square testi kullanıldı. Veriler ortalama değer $\pm$ SD olarak gösterildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ standart sapma düzeyinde kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Diyaliz grubu (n=60) ve kontrol grubu (n=30) olmak üzere toplam 90 birey alındı. Diyaliz grubu hastalarının 30' u HD, 30'u PD programında olan hastalardan oluştu.

Diyaliz grubu hastalarının yaş ortalaması 39.45 ± 15.18 yıl, kontrol grubu bireylerinin yaş ortalaması 44.43 ± 16.7 yıldır. Yaş ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Diyaliz ve kontrol grubu arasında, cinsiyet, vücut kitle indeksi, Na, Ca parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Diyaliz grubunda; kontrol grubuna göre Üre, K, P, Ferritin, CRP parametreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Diyaliz grubunda; kontrol grubuna göre Demir Bağlama Kapasitesi, Demir, Hemoglobin, Albumin parametreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$).

Diyaliz grubu ve kontrol grubunun demografik, biyokimyasal ve hematolojik bulguları Tablo 18'de gösterildi.

Diyaliz ve kontrol grubu arasında kalp atım hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Diyaliz grubunda; kontrol grubuna göre, QTc, QTd, QTcd, Cornell Çarpımı, Sokolow-Lyon voltajı parametreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Diyaliz grubu ve kontrol grubunun demografik, biyokimyasal ve hematolojik bulguları ile kan basıncı ve EKG bulguları sırasıyla Tablo 18 ve Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 18: Diyaliz grubu ve Kontrol grubunun Demografik, Biyokimyasal ve Hematolojik bulguları.

Parametreler	Diyaliz Grubu (n=60)	Kontrol Grubu (n=30)	p
Cinsiyet, E/K	28/32	16/14	0.551
Yaş, yıl	39.45±15.18	44.43±16.70	0.159
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	22.76±5.01	23.29±2.30	0.584
Üre, mg/dl	131.35±38.72	29.66±8.90	<0.001
Na, mmol/L	135.90±8.20	137.90±1.91	0.192
K, mmol/L	4.44±0.92	4.01±0.35	0.016
Ca, mg/dl	8.65±0.94	8.93±0.45	0.133
P, mg/dl	5.19±1.48	3.55±0.54	<0.001
Albumin, g/dl	3.32±0.45	3.94±0.57	<0.001
Hemoglobin, g/dl	11.46±1.85	13.51±2.60	<0.001
Demir, µg/dl	59.85±28.81	88.83±57.02	0.002
Demir Bağlama Kapasitesi, µg/dl	116.06±49.05	220.60±88.48	<0.001
Ferritin, ng/ml	575.03±479.13	73.43±72.61	<0.001
CRP, mg/dl	9.93±13.40	4.45±6.07	0.036

Tablo 19: Diyaliz grubu ve Kontrol grubunun kalp hızı, kan basıncı ve EKG bulguları.

Parametreler	Diyaliz Grubu (n=60)	Kontrol Grubu (n=30)	p
Kalp Hızı, vuru/dk	81.61±15.45	79.50±17.04	0.556
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	131.33±21.89	123.66±16.13	0.093
Distolik Kan Basıncı, mmHg	85.08±12.60	80.66±9.89	0.097
QTc, ms	426.68±26.75	409.83±27.57	0.006
QTd, ms	42.50±25.42	22.66 ±22.58	< 0.001
QTcd, ms	55.75±36.48	28.73±28.27	0.001
Cornell Çarpımı, mm/ms	1.53±0.73	1.13±0.62	0.013
Sokolow-Lyon Voltajı, mm	24.75±10.14	19.13±5.55	0.006

QTd > 50 ms olan hastalar (n=22) ile QTd <50 ms olan hastaların (n=38) demografik, biyokimyasal ve hematolojik bulguları Tablo 20’de gösterildi.

QTd >50 ms olan hastalar ile QTd <50 ms olan hastalar arasında cinsiyet dağılımı, Yaş, Kalp Hızı, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), Diastolik Kan Basıncı (DKB), Na, K, P, Albumin, Hb ve Demir parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

QTd >50 ms olan hastalarda, QTd < 50 ms olan hastalarına göre SKB, Üre, Ferritin ve CRP parametrelerinde, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan bir yükseklik saptandı (p<0.05).

QTd >50 ms olan hastalarda, QTd < 50 ms olan hastalarına göre Ca ve Demir bağlama kapasitesi parametrelerinde, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan bir düşüklük saptandı (p<0.05).

Tablo 20: QTd >50 ms olan grupta, QTd <50 ms olan grubun demografik, biyokimyasal ve hematolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametre	QTd >50 ms (n= 22)	QTd<50 ms (n= 38)	p
Cins E/K	9/13	19/19	0.496
Yaş, yıl	39.27±13.28	39.55±16.36	0.946
Kalp Hız, atım/dk	82.00±14.87	81.39±15.97	0.885
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	23.07±5.70	22.21±3.59	0.527
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	141.36±18.59	129.73±22.23	0.043
Distolik Kan Basıncı, mmHg	89.09±11.50	84.34±12.31	0.146
Üre, mg/dl	159.72±30.25	124.44±39.43	0.001
Na, mEq/L	137.09±2.11	135.21±10.16	0.397
K mEq/L	4.68±1.06	4.31±0.82	0.137
Ca, mg/dl	8.18±1.02	8.80±0.90	0.017
P, mg/dl	5.25±1.23	5.15±1.62	0.796
Albumin, g/dl	3.30±0.51	3.37±0.33	0.574
Hemoglobin, g/dl	11.29±1.25	11.56±2.13	0.585
Demir, µg/dl	68.31±36.05	54.94±22.77	0.083
Demir Bağlama Kapasitesi, µg/dl	93.31±42.37	129.23±48.28	0.005
Ferritin, ng/ml	757.40±450.05	501.55±459.72	0.041
CRP mg/dl	12.87±7.20	7.31±4.26	0.029

Diyaliz grubunda QTc, QTd, QTcd, Cornell Çarpımı yüksekliği ve Sokolow-Lyon Voltaj yüksekliğinin sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Diyaliz ve Kontrol grubunun EKG bulgularının dağılımı Tablo 21’de gösterildi.

Tablo 21: Diyaliz ve Kontrol grubunun EKG bulgularının dağılımı.

Parametre	Diyaliz Grubu (n=60)	Kontrol Grubu (n=30)	P
QTc ($1>440$ ms, $2\leq 440$ ms), $\frac{1}{2}$	21/39	4/26	0.031
QTd ($1>50$ ms, $2\leq 50$ ms) $\frac{1}{2}$	22 / 38	3 / 27	0.008
QTcd ($1>50$ ms, $2\leq 50$ ms) $\frac{1}{2}$	24/36	4/26	0.010
Cornell Çarpımı ($1\geq 2,44$ mm/ms, $2<2,44$ mm/ms), $\frac{1}{2}$	7/53	1/29	0.190
Sokolow Lyon Voltajı ($1\geq 35$ mm, $2<35$ mm) $\frac{1}{2}$	14/46	1/29	0.016

QTc ile Cornell Çarpımı, Yaş, Üre düzeyleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($p<0.05$).

QTc ile Kalp Hızı, Ca, Albumin, Hemoglobin, Demir Bağlama Kapasitesi, Demir düzeyleri arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ($p<0.05$).

QTc ile Sokolow-Lyon Voltajı, Kan Gazı Ph, Kan Gazı HCO₃, Vücut Kitle İndeksi, Sistolik Kan Basıncı, Diastolik Kan Basıncı, Na, K, P, Ferritin, CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

QTd ile SKB, Üre, Ferritin ve Sokolow Lyon voltajı arasında pozitif yönde, QTd ile Ca ve Demir bağlama kapasitesi arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ($p<0.05$). QTd ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi.

QTcd ile Üre, SKB, Ferritin düzeyleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($p<0.05$).

QTcd ile Demir Bağlama Kapasitesi düzeyleri arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ($p<0.05$).

QTcd ile Cornell Çarpımı, Sokolow-Lyon Voltajı, Kan Gazı Ph, Kan Gazı HCO_3 , Yaş, Vücut Kitle İndeksi, Diastolik Kan Basıncı, Kalp Hızı, Na, K, Ca, P, Albumin, Hemoglobin, Demir, CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

QTc, QTcd ve QTd ile demografik, biyokimyasal, hematolojik, kan basıncı ve kan gazı, parametreleri arasındaki korelasyon tablo 22, tablo 23 ve tablo 24’de gösterildi.

Tablo 22: QTc ile demografik, hematolojik, biyokimyasal, kan basıncı ve kan gazı parametrelerinin korelasyonu.

Parametreler	r	p
QTc & Cornell Çarpımı	0.390	<0.001
QTc & Yaş	0.260	0.013
QTc & Üre	0.250	0.017
QTc & Kalp Hızı	-0.212	0.045
QTc & Ca	-0.287	0.006
QTc & Albumin	-0.299	0.004
QTc & Hemoglobin	-0.320	0.002
QTc & Demir	-0.212	0.045
QTc & Demir Bağlama Kapasitesi	-0.334	0.001
QTc & Sokolow-Lyon Voltajı	0.166	0.117
QTc & Kan Gazı Ph	0.077	0.559
QTc & Kan Gazı HCO ₃	0.025	0.851
QTc & Vücut Kitle İndeksi	0.019	0.861
QTc & Sistolik Kan Basıncı	0.154	0.147
QTc & Diastolik Kan Basıncı	0.174	0.100
QTc & Na	0.033	0.758
QTc & K	0.189	0.074
QTc & P	0.078	0.467
QTc & Ferritin	0.207	0.051
QTc & CRP	0.069	0.519

Tablo 23: QTd ile biyokimyasal, hematolojik, kan basıncı ve EKG parametrelerinin korelasyonu.

Parametreler	r	p
QTd & Üre	0.401	0.001
QTd & SKB	0.401	0.001
QTd & Demir Bağlama Kapasitesi	-0.272	0.035
QTd & Ca	-0.306	0.017
QTd & Ferritin	0.445	<0.001
QTd & Sokolow Lyon voltajı	0.280	0.008

Tablo 24: QTcd ile demografik, biyokimyasal, hematolojik, kan basıncı ve kan gazı parametrelerinin korelasyonu.

Parametreler	r	p
QTcd & Üre	0.281	0.007
QTcd & SKB	0.233	0.027
QTcd & Demir Bağlama Kapasitesi	-0.219	0.038
QTcd & Ferritin	0.226	0.032
QTcd & Cornell Çarpımı	0.103	0.336
QTcd & Sokolow-Lyon Voltajı	0.059	0.578
QTcd & Kan Gazı Ph	0.025	0.850
QTcd & Kan Gazı HCO ₃	-0.034	0.798
QTcd & Yaş	-0.017	0.877
QTcd & Vücut Kitle İndeksi	-0.030	0.781
QTcd & Diastolik Kan Basıncı	0.092	0.390
QTcd & Kalp Hızı	-0.163	0.124
QTcd & Na	0.012	0.909
QTcd & K	0.082	0.445
QTcd & Ca	0.106	0.323
QTcd & P	0.123	0.247
QTcd & Albumin	-0.032	0.762
QTcd & Hemoglobin	-0.012	0.907
QTcd & Demir	-0.098	0.360
QTcd & CRP	0.048	0.652

5.TARTIŞMA

Günümüzde renal replasman tedavisinde olumlu yönde gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, kardiyovasküler hastalık gelişme riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık 10 ile 20 kat daha fazladır (50-52). SDBY'li hastalarda kardiyak aritmilerin prevalansı yüksektir (93, 94). Hemodiyaliz hastalarında olağan dışı olarak kardiyovasküler hastalıkların mortalitesi yüksektir, tüm ölümlerin % 50'sinden sorumludur ve kronik diyaliz programındaki hastalarda ani ölüm insidansı oldukça fazla artmıştır. Bu popülasyonda ani ölüm hızı % 1,4- 25 olarak raporlanmıştır (95). Bunlardan dolayı kronik böbrek hastaları KVH için yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilmelidir. Nitekim uzun dönem böbrek hastalarının kardiyovasküler hastalıklardan öleceği kabul edilir.

Ventriküler aritmi riskini kolay ve invazif olmayan bir yöntemle göstermesi QT dispersiyonunun en büyük avantajıdır. Manuel ölçümlerde gözlemciler arasında ve gözlemcilerin farklı ölçümleri arasındaki değişkenlik ölçümlerin doğruluğunu kısıtlayabilir (96). Miyokardın repolarizasyonundaki homojenliğin kaybolduğunu gösteren QT dispersiyonundaki (QTd) artış çeşitli kardiyak patolojilerde fatal aritmi riskini belirlemede kullanılmıştır (97). QT dispersiyonu artışının ani ölüm ve ciddi ventriküler aritmiler açısından önemli bir risk faktörü olduğu ifade edilmektedir (98-99).

Uzun QT sendromlu hastalarda ve sağlıklı popülasyonda QT mesafesi uzaması kardiyovasküler ölümü önceden haber verebilir (100). Böbrek hastalarında yapılan bazı çalışmalarda QTc mesafesinin artmış olduğu ve yüksek ventriküler aritmi riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101).

QT intervali anormalliklerinin aritmiye predispozisyon oluşturarak kardiyak morbidite ve mortaliteyi arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (11, 12).

Maule ve arkadaşlarının SDBY'li hastalarla kontrol grubu karşılaştırılmalı yapmış olduğu araştırmada; QTc (434 ± 26 * 414 ± 28 ms; $p = 0.016$) ve benzer olarak QTd'nin (37 ± 14 ms * 35 ± 13 ; $p = 0.54$) daha uzun olduğunu bulmuşlar. Hastaların % 33'ünde QTc >440 ms bulmuşlar (102). Biz çalışmamızda benzer olarak diyaliz hasta grubunda kontrol grubuna göre QTc mesafesini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk (426.68 ± 26.75 * 409.83 ± 27.5 , $p < 0.05$) ve diyaliz hasta grubunda hastaların % 35'inde QTc mesafesini > 440 ms bulduk.

Voiculescu ve arkadaşlarının 68 KBY'li hastada yapmış oldukları çalışmada; 8/68 (%11.8) hastada QT mesafesinde uzama ve 28/68 (%41.2) hastada da QTc'de uzama saptamışlar ve QT mesafesinde uzamanın istatistiksel olarak, böbrek yetmezliğinin süresi

($p=0.0001$), serum Ca ve K konsantrasyonu ($p=0.001$) ve Diastolik Kan Basıncı ($p=0.05$) ile anlamlı derecede korelasyon bulmuşlar (103). QT mesafesinde uzama ile serum Mg, PO₄, HCO₃ ve Hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulmamışlar ($p>0.05$).

Yapmış olduğumuz çalışmada QTc ile Cornell Çarpımı, Yaş, Üre düzeyleri arasında pozitif yönde, Kalp Hızı, Ca, Albumin, Hemoglobin, Demir Bağlama Kapasitesi, Demir düzeyleri arasında ise negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulduk ($p<0.05$).

Anemi; KBH'de hastanın morbidite ve mortalitesini arttıran nedenlerdendir. Wu'ya göre iskemik kalp hastalığı QT'yi uzatan nedenlerden biridir (104). Anemi, iskemiye tetikleyebilir ve QT mesafesinde uzamaya yol açabilir.

EKG veya Ekokardiyografi ile saptanabilen SVH artmış kardiyak mortalite ve morbiditenin nedenlerindendir. Wu ve arkadaşları sol ventrikül hipertrofisini QT'yi uzatan nedenlerden birisi olarak listelemişlerdir (104). Yapılan çalışmalarda sol ventrikül kitle indeksi ile hemodiyaliz hastalarında korelasyon bulmalarına rağmen, periton diyalizi hastalarında böyle bir korelasyonu gösterememişlerdir (104). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada EKG'de sol ventrikül hipertrofisini yansıtan Cornell çarpımı ile QTc arasında ve QTd ile Sokolow Lyon voltajı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulduk ($p<0.05$).

Adrian ve arkadaşlarının, 68 hemodiyaliz hastasında yapmış oldukları çalışmada hemodiyaliz öncesi QTc > 440 ms olan hastaların QTc <440 ms olan hastalarla karşılaştırıldığında QTc >440 ms olan grupta serum K ve Ca seviyelerin daha düşük bulmuşlar (105). Biz çalışmamızda QTd >50 ms olan kişilerde, QTd <50 ms olan kişilere göre Ca ve Demir Bağlama Kapasitesi parametrelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ($p<0.05$), SKB, Üre, Ferritin ve CRP parametrelerini ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulduk ($p<0.05$).

Düzeltilmiş QT dispersiyonunda uzama, diyaliz hastalarının çoğunluğunda bulunmakta, artmış QT dispersiyonunun kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir (104). Artmış QT dispersiyonu birçok hasta ve hastalık grubunda ciddi aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (106-108).

QT dispersiyonu için yüksek değerler SVH'li (109, 110) , Miyokard Enfarktüsü (108, 111) ve SDBY'li (112) hastalarda bildirilmektedir.

Kantarci ve arkadaşları, hem hemodiyalizin hem de periton diyalizinin QT dispersiyonunu anlamlı düzeyde arttırdığını bulmuşlardır (113).

Morri ve arkadaşları (114) ve Lorincz ve arkadaşları (115). QT dispersiyonunun HD tedavisi alanlarda almayanlara göre daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.

Wu ve arkadaşlarının 102 PD hastasında yapmış oldukları çalışmada QTcd'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (69.8 ± 40.0 * 55.2 ± 33.6 ms; $P < 0.01$) (116).

Biz yapmış olduğumuz çalışmada da diyaliz hasta grubumuzda, kontrol grubuna göre, QTd süresi (42.50 ± 25.42 * 22.66 ± 22.58 , $p < 0.001$) ve sıklığını ($22 / 38$ * $3 / 27$, $p = 0.008$) ile QTcd'yi (55.75 ± 36.48 ms * 28.73 ± 28.27 ms, $p < 0.05$). istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk. Diyaliz hastalarımızın % 36'sında QTd > 50 ms ve % 40'ında da QTcd > 50 ms bulduk.

Mangoni ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yaş ile QTc'nin progresif arttığını bulmuşlar fakat yaş ile QT dispersiyonu arasında korelasyon saptamamışlardır (117), yapmış olduğumuz çalışmada yaş ile QTc arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık ($p < 0.05$) ve yaş ile QT dispersiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptamadık ($p > 0.05$). Bu durum yaşlanma ile birlikte miyokardial aksiyon potansiyelinde uzama ve kardiyak hipertrofiye sekonder olabilir (117).

Wu ve arkadaşları, periton diyalizi hastalarında demir depolarıyla QT dispersiyonu arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yaptıkları araştırmada; transferrin saturasyon indeksi, demir ve ferritin düzeyi yüksek olan hastalarda QT dispersiyonunun arttığını, bu artışında aritmileri tetikleyebileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca QTcd > 74 ms olan 38 PD hastasında daha düşük kan basıncı ($p = 0.01$), daha düşük ventrikül kitlesi ($p = 0.036$) ve daha düşük serum albumin değerleri ($p = 0.046$) bulmuşlardır (116).

Çalışmamızda QTd ile ferritin, SKB, üre arasında pozitif yönde, Ca, ve demir bağlama kapasitesiyle negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık ($p < 0.05$).

Dervişoğlu ve arkadaşları demir parametreleriyle QTc arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapmış oldukları çalışmada; 40 hemodiyaliz hastası ile 27 normal bireyi karşılaştırmışlardır. Hemodiyaliz hastalarında QTc dispersiyonunun kontrol grubuna göre arttığını, TSİ ve ferritin düzeyi ile yansıtılan serum demir depolarının QT dispersiyonunun derecesi ile korele olmadığını bulmuşlardır (118).

Biz yapmış olduğumuz çalışmada QTcd ile üre, SKB ve demir depolarının göstergesi olan ferritin ile pozitif korelasyon, Demir Bağlama Kapasitesi ile negatif yönde korelasyon bulduk ($p < 0.05$).

Demir inflamasyona bağlı olarak veya demir fazlalığından makrofajlarda ve retiküloendotelial sistemde birikebilir. Seymen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dalak ve

karaciğerden sonra, kalp, üçüncü en fazla demir depolayan organ olarak belirlenmiştir (119). Miyokardda demir birikmesi sistolik ve diastolik fonksiyonları bozar ve oksidatif stresi artırır (120). Ek olarak demir yüklenmesi, endotel fonksiyonlarda bozulmaya ve intima medya kalınlığında artmaya yol açar (121). Myokardda demir birikimi heterojen dağılım gösterir. Demir en çok interventriküler septumun sol tarafında ve serbest duvarda, en az olarak sağ ventrikül ve atriumda birikir (122). Sonuç olarak miyokardda demir birikmesine bağlı olarak miyokardın repolarizasyonundaki homojenliği kaybolabilir ve QT dispersiyonuna yol açabilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, renal anemi tedavisinin genellikle ayrılmaz parçası ve bütünleyicisi olarak demir replasman tedavisi uygulanmaktadır. Bu kardiyak dokularda fibrozis gelişmesine neden olabilir. Bu durum EKG değişiklikleri ile ilişkili olabilir (116, 104). QT dispersiyonu olan KBY'li hastalar da demir replasmanı dikkatli yapılmalıdır.

Yelamanchi VP ve arkadaşları, hipokalemi ile QTd ve QTcd uzaması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlar ve hipokaleminin düzeltilmesi ile QTd ve QTcd normal sınırlara gerilediğini bulmuşlar (123). Bu veriden farklı olarak çalışmamızda K^+ diyaliz grubunda normal sınırlar içinde saptadık. K^+ ile QTc ve QTcd arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamadık. Bu farklılık bizim diyaliz hasta popülasyonumuzun ortalama K değerlerinin 4.44 ± 0.92 olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Satu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada hemodiyaliz hastaları 3 gruba ayırmışlar ($Ca^{++}1.25-1.5-1.75$ diyalizat kullanamalarına göre) ve hastaların diyaliz sonrası değerlerini karşılaştırmışlar. QTc mesafesinin; $Ca^{++}1.25$ diyalizat kullanan grupta anlamlı değerde uzadığını, $Ca^{++}1.5$ diyalizat kullanan grupta sabit kaldığını, $Ca^{++}1.75$ diyalizat kullananlarda kısalacağını bulmuşlar. QTc dispersiyonunun $Ca^{++}1.5$ ve 1.75 diyalizat kullananlarda QTc dispersiyonun artmaya eğilimli olduklarını, fakat anlamlı değişiklik olmadıklarını bulmuşlar. $Ca^{++}1.25$ diyaliz olan grupta ise QTc dispersiyonunda anlamlı artış saptamışlar. Bu çalışma sonucunda QTc ve QTcd dispersiyonun anlamlı artışının azalmış Ca seviyesinden kaynaklandığını ve düşük kalsiyumun miyokardın elektriksel stabilitesini ve relaksasyon özelliklerini etkileyerek QTc ve QTcd dispersiyonunu arttırdığını öne sürmüşlerdir (124).

Biz yapmış olduğumuz çalışmada Ca^{++} ile QTc arasında ve Ca^{++} ile QTd arasında negatif yönde anlamlı düzeyde korelasyon saptarken ($p < 0,05$), Ca^{++} ile QTc dispersiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamadık ($p > 0,05$).

Sonuç olarak; diyaliz hasta popülasyonunda, böbrek fonksiyonları normal olan bireylere göre, QTd daha uzun ve daha fazla saptadık. QTd ile sistolik kan basıncı, Üre, Ferritin ve Sokolow Lyon voltajı arasında pozitif korelasyon, Demir Bağlama Kapasitesi ve

Ca⁺⁺ ile negatif korelasyon olduğunu saptadık. Artmış QT dispersiyonunun kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğundan diyaliz hastalarında daha düşük kan basıncı, üre, ferritin, normal CRP düzeyleri ve normal serum Ca⁺⁺ seviyeleri hedeflenmelidir.

6. ÖZET

Amaç: Düzenli diyaliz programında olan son dönem böbrek hastalarında QT dispersiyonu (QTd) sıklığını, kardiyak etkilerini ve QTd ile biyokimyasal, hematolojik parametrelerin ve hasta özelliklerinin ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, 60 diyaliz hastası (30 PD, 30 HD) ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey kaydedildi. Hastalardan diyaliz öncesinde ve sağlıklı bireylerden kan örnekleri toplandı. Tüm katılımcılardan 12 derivasyonlu EKG çekildi (25mm/s). Bazet formülü kullanılarak QTc mesafeleri ölçüldü ve QTd sıklığı belirlendi.

Bulgular: Diyaliz grubu yaş ortalaması 39.45 ± 15.18 yıl, kontrol grubununki 44.43 ± 16.7 yıl ($p > 0.05$). QTd, diyaliz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

QTd > 50 ms olanlarda, QTd < 50 ms olanlara göre SKB, Üre, Ferritin ve CRP parametreleri, istatistiksel olarak yüksek ($p < 0.05$), Ca ve demir bağlama kapasitesi parametreleri ise istatistiksel olarak düşük saptandı ($p < 0.05$).

Diyaliz grubunda QTc, QTd, QTcd, Cornell Çarpımı yüksekliği ve Sokolow-Lyon Voltaj yüksekliğinin sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). QTd ile SKB, Üre, Ferritin ve Soklow Lyon Voltajı arasında pozitif, Ca ve demir bağlama kapasitesi arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ($p < 0.05$).

Sonuç: Diyaliz hasta popülasyonunda QTd, kontrol grubundan daha uzun ve daha sık saptandı. Artmış QTd'nin kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğundan diyaliz hastalarında daha düşük kan basıncı, üre, ferritin, normal CRP ve normal serum Ca^{++} seviyeleri hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Diyaliz hastası, Diyaliz tedavisi, QTd, Sol ventrikül hipertrofisi.

**EVALUATION OF QT DISPERSION FREQUENCY, IT'S CARDIAC EFFECTS AND IT'S
RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF DIALYSATE Ca^{++} CONCENTRATION IN
PATIENTS ON REGULAR DIALYSIS PROGRAMME**

7. SUMMARY

Aim: Evaluation of QT dispersion (QTd) frequency, it's cardiac effects and the relationship between QTd, biochemical, hematological parameters and patient's characteristics among patients on regularly dialysis programme.

Materials and Methods: Sixty patients undergoing dialysis (30 HD, 30 CAPD) and thirty healthy person were enrolled to study. Blood samples were collected from patients before dialysis session and healthy subjects. 12 lead electrocardiography was obtained from all participants. QTc was measured by Bazett's Formula and also frequency of QTd was determined at the same ECG.

Results: Mean age of dialysis group was 39.45 ± 15.18 years, and control group was 44.43 ± 16.7 years ($p > 0.05$). QTd, was statistically significantly higher in dialysis group than control group ($p < 0.05$),

SBP, Urea, Ferritin and CRP were statistically higher ($p < 0.05$), and Ca^{++} and TIBC were statistically lower in patients who had QTd > 50 ms than QTd < 50 ms ($p < 0.05$).

Frequencies of QTc, QTd, QTcd, and high Cornell product and high Sokolow-Lyon Voltage were statistically significantly higher in dialysis group than control group ($p < 0.05$). Positive correlation was found between QTd and SBP, Urea, Ferritin and Sokolow Lyon voltage, a negative correlation was found between QTd and Ca^{++} and TIBC ($p < 0.05$).

Conclusion: In dialysis group QTd was found higher and more frequent than control group. Since increased QTd is associated with elevated risk of cardiovascular morbidity and mortality, to prevent from cardiovascular events, it shall be the goal to achieve lower systolic blood pressure, serum levels of urea, ferritin, normal levels of CRP and normal levels of Ca^{++} among dialysis patients.

Key words: Dialysis patients, Dialysis therapy, QTd, Left ventricular hypertrophy.

8. KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (Suppl): S112-S119
2. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari: Multicenter, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. *Lancet* 6: 305–309, 1988
3. Kimura K, Tabei K, Asano Y, Hosoda S: Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. *Nephron* 53: 201–207, 1989
4. Levey, A.S., et al., Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5): p. 853-906.
5. Day CP, McComb JM, Matthews J, Campbell RWF: Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 12: 423–427, 1991
6. Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV: Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 26: 174–179, 1995
7. Ichkhan K, Molnar J, Somberg J: Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol* 79: 508–511, 1997
8. Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, Rantala A, Lilja M, Kesa" niemi A, Huikuri HV: Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28: 16–21, 1996
9. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 74: 1113–1118, 1994
10. Kirvela M, Yli-Hankala A, Lindgren L: QT dispersion and autonomic function in diabetic and non-diabetic patients with renal failure. *Br Heart J* 73: 801–804, 1994
11. Kenneth A, Earle Bet Mishra et al. QT dispersion in microalbuminuric Type 1 diabetic patients without myokardial ischemia. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 14, 2000; 277-280.
12. Molnar J, Rosental J.E. et al. QT interval Dispersion in healty subject and Survivors of Cardiac Death: Circadian variation in a Twenty-four Assesment. *Am J Cardiology* 1997; 79: 1190-1193.

13. National Kidney Foundation: K/DOQI kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1):S1-S266
14. Lazarus JM, Brenner BM . Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th edition. The McGraw-HillCompanies, Inc USA 1998: S: 1513-1520.
15. Coresh, J., et al., Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41(1): p. 1-12.
16. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976. 16(1): p. 31-41.
17. Levey, A.S., et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group *Ann Intern Med*, 1999. 130(6): p. 461-70.
18. <http://www.renalreg.com/2004>
19. U.S. Renal Data System (USRDS):2004 Annual Data Report:Atlas of End Stage Renal Disease in the United States.Bethesda, Md, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004
20. USRDS. 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD; 2003.
21. Lacson E, Kuhlmann MK, Shah K, et al: Outcomes and economics of ESRF. In El Nahas AM (ed) :*Kidney Disease in Developing Countries and Ethnic Minorities*. New York, Taylor & Francis, 2005, pp 15-38.
22. US Renal DATA System, USRDS 2001. Annual Data Report, Atlas of End Stage Renal Disease in The US, in National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda MD, USA.
23. EDTA Registry Centre Survey, 1985. Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 1987;2(6): 475-87.
24. Türk nefroloji derneği yayınları: Türkiye 2007 yılı Ulusal hemodiyaliz, transplantasyon ve nefroloji kayıt sistemi raporu.
25. Keith DS, Nichols GA, Gullion, et al: Longitudinal follow up and outcomes among a population with chronic disease in a managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663

26. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(Suppl 1): S1-S290
27. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl 3):S1-S92
28. Kalantar-Zadeh K:Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial* 2005;18; 265-369
29. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al: Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2002;162:1401-1408.
30. K/DOQI: Anemia Guidelines in CKD patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47 (Suppl 3): S1-S146
31. Horina JH, Schwaberg G, Brussee H, Sauseng-Fellegger G, Holzer H, Krejs GJ: Increased red cell 2,3-diphosphoglycerate levels in haemodialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1219-1222, 1993
32. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995
33. Wolcott DL, Marsh JT, La Rue A, Carr C, Nissenson AR: Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 14: 478-485, 1989
34. Vanholder R, Van Biesen W, Ringoir S: Contributing factors to the inhibition of phagocytosis in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 44: 208-214, 1993
35. Lowrie EG, Ling J, Lew NL, Yiu Y: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients, in Friedman EA (ed): *Death on Hemodialysis: Preventable or Inevitable?* 13. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, pp 121-141, 1994
36. Martinez I, Saracho R,ntenegro J, Lla F:The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hiperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29: 496-502.
37. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97: 2534-2540

38. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, et al: Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996;11: 970-976
39. Denda M, Finch J, Slatopolsky E: Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;28: 596-602
40. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J: Parathyroid cell proliferation in normal and CKD rats: The effect of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96: 1786-1793
41. Alpern RJ, Sakhaee K: The clinical spectrum of chronic metabolic acidosis: Homeostatic mechanism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl 3) S1-S201
42. Kalantar-Zadeh K: Recent advances in understanding the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome in chronic kidney disease patients: What is next? *Semin Dial* 2005;18; 365-369
43. Demir M, Tonbul HZ. Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Malnütrisyon-inflamasyon-Ateroskleroz (MIA Sendromu). *Türk Nefroloji Derneği Dergisi*. 2005; 4; 160-165.
44. Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutrition inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int*. 2006
45. Lim VS: Thyroid function in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 1) S80-S84
46. Johannsson G, Ahlmen J: End-stage renal disease: Endocrine aspects of treatment. *Growth Horm IGF Res* 2003; (Suppl A): S94-S101
47. Synder RW, Berns JS: Use of insulin and oral hypoglycaemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17: 365-370
48. Schmidt A, Luger A, Horl WH: Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 368-371
49. Holley JL: The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:337-341
50. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003 Apr; 325(4): 163-7. Review.
51. Menso J. Nube. The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease ?. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 3): 19-23.

52. Paparello J, Kshirsagar A, Batlle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2002 Nov;22(6): 494-506. Review.
53. Tammy Keough-Ryan, MD, Tom Hutchinson, MB, BCh, Brenda MacGibbon, PhD, Martin Senecal, MSc. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological and statistical critique. *Am J Kidney Dis.* 2002;39: 1196-1205.
54. Jaradad MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2002 Nov;22(6): 459-73. Review.
55. Blacher, J, Guerin, AP, Pannier, B et al "Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease" *Hypertension.* 2001; 38: 938-42
56. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, Sanderson JE, Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jan;14(1):159-68.
57. 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.* 2000; 342: 1478-83
58. Locatelli, F., et al., Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(3): p. 459-68.
59. Foley, R.N., et al., Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1996. 49(5): p. 1379-85.
60. 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
61. Beddhu S, Kimmel PL, Ramkumar N, Cheung AK: Associations of metabolic syndrome with inflammation in CKD: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis* 2005;46: 577-586
62. Galle, J., Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(11): p. 2135-7.
63. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al: Interleukin-10, IL-6 and TNF alpha: Important factors in the altered cytokine network of end stage renal disease-the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-1233.
64. Kielstein, J.T., et al., Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int Suppl*, 2001. 78: p. S9-13.
65. Passauer, J., et al., Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(4): p. 959-65

66. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2004;15 (8): p. 1983-92.
67. Stehouwer, C.D. and Y.M. Smulders, Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(8): p. 2106-11.
68. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5: V59-66. Review
69. Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutrition inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(2): 331-5.
70. Francesca Mallamaci, Carmine Zoccali, Giovanni Tripepi, Isabella Fermo, Francesco A.Benedetto, Alessandro Cataliotti et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61: 609-614.
71. Brenner BM, Green J. Chronic renal failure. *Harrison's Principles of internal Medicine*, Isselbacher KJ (ed), McGraw-Hill, New York, 2005; 1653-1654.
72. Karnik JA, Young BS, Lew NL, et al: Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001;60: 350-357
73. Özesmi Ç, Kalp atımının kökeni ve kalbin elektriksel aktivitesi. in: Dogan A, ed. *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Baris Kitabevi. 1995; S: 589-607.
74. Miravis DM, Goldberger AL, Electrocardiography. in: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart disease a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2001; pp: 89-93.
75. Özesmi Ç, Kalp atımının kökeni ve kalbin elektriksel aktivitesi. in: Dogan A, ed. *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Baris Kitabevi. 1995; S: 589-607.
76. Marriot's practical electrocardiography 10th edition. Lippincott williams and wilkins; Bölüm 3 page 62
77. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 74: 1113-1118, 1994
78. Döven O. Ani Kalp Ölümü in: Ç. Erol edit.. *Klinik Kardiyoloji*. İstanbul 2004: 355-363
79. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1749- 66
80. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DEQTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1998; 97: 467- 72

81. Wong KYK, Mac Walter RS, Douglas D, Froser HW, Oqston SA, Struthers AD: Long QTc predicts future cardiac death in stroke survivors. *Heart* 89: 377-381,2003.
82. Martin K.R, Viswanath S. et al. QT prolongation in patients with Type 2 diabetes and microalbuminuria. *Clin Auton Res* (2002) 12: 366-372. 26.
83. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QTdispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1749- 66
84. Papandonokis E, Tsoukas A, Christakos S: QT dispersion as a non invasive arrhythmogenic marker in acute myocardial infarction. *Ann Noninvas Electrocardiol* 4: 35-38, 1999.
85. Lee KW, Okin PM, Kligfield P: Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 134: 1005-1013, 1997.
86. Somberg JC, Molnar J: Usefulness of QT dispersions as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 89: 291-294, 2002.
87. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R: onbehalf of the EL_TE study group. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet* 334: 395-396, 1999.
88. Baranowski R, Malecka L, Poplawska W: Analysis of QT dispersions in patients with hypertrophic cardiomyopathy correlation with clinical data and survival. *EurHeart J* 19: suppl: 428, 1998.
89. Priori SG, Napolitano C, Diehl L: Dispersions of the QT interval. a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 89: 1681-1689, 1994
90. Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, Preud'Homme XA: Cardiovascular effects of antidepressant drugs. *Nord J Psychiatry* 30: 41-47, 1993.
91. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. Use of lead adjustment formulas for QT dispersion after myocardial infarction. *Br Heart J*. 1995; 74: 676- 9
92. Çelik T, İyisoy A, Çelik M, Işık E. Editöre Mektup QT dispersiyonunun klinik önemi: Ne kadar güvenilir ve faydalı? *Türk kardiyol Dern. Arş.* 2007; 35: 510- 1
93. Gruppo Emodialisi e Patologie Cardiovascolari: Multicenter, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. *Lancet* 6: 305–309, 1988
94. Kimura K, Tabei K, Asano Y, Hosoda S: Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. *Nephron* 53: 201–207, 1989
95. Güler N. Kronik böbrek yetmezliğinde hematolojik değişiklikler. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*. 2005;21: 33-8
96. Day CP, McComb JM, Campbell RW.QT dispersion :an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals.*Br Heart J* 1990;63:342-4

97. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffman J, Maisch B. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 458-61.
98. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 834- 42
99. Ateş K, Yılmaz O, Kutlay S, Ateş A, Nergizoğlu G, Erturk S. Serum C-reactive Protein level is associated with renal function and it affects echocardiographic Cardiovascular disease in pre-dialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2005; 101: 190- 7.
100. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516–1523
101. Suzuki R, Tsumura K, Inoue T, Kishimoto H, Morii H. QT interval prolongation in patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 240–244
102. Maule S, Veglio M, Mecca F, Calvo C, Martina G, Marangella M, Quadri R, Cavallo Perin P. Autonomic neuropathy and QT interval in hemodialysed patients. *Clin Auton Res*. 2004 Aug;14(4): 233-9
103. Voiculescu M, Ionescu C, Ismail G. Frequency and prognostic significance of QT prolongation in chronic renal failure patients. *Rom J Intern Med*. 2006;44(4):407
104. Wu VC, Lin LY, Wu KD. QT interval dispersion in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2005; 10: 109- 12
105. Adrian Covic¹, Mirela Diaconita¹, Paul Gusbeth-Tatomir¹, Maria Covic¹, Adrian Botezan¹, Gabriel Ungureanu¹ and David J. Haemodialysis increases QTc interval but not QTc dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease *Goldsmith Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 2170–2177
106. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-344.
107. Somberg JS, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002; 89: 291-294.
108. Van de loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113-1118.
109. Ichkhan K, Molnar J, Somberg J: Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol* 79:508–511, 1997

110. Perkio"ma" ki JS, Ika" heimo MJ, Pikkuja" msa" SM, Rantala A, LiljaM, Kesa" niemi A, Huikuri HV: Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28: 16–21, 1996
111. Perkio"ma" ki JS, Koistinen MJ, Yli-Ma" yry S, Huikuri HV: Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 26: 174–179, 1995
112. Kirvela" M, Yli-Hankala A, Lindgren L: QT dispersion and autonomic function in diabetic and non-diabetic patients with renal failure. *Br Heart J* 73: 801–804, 1994
113. Kantarcı G, Özener Ç, Tokay S, Bihorac A, Akoğlu E. QT dispersion in Hemodialysis and CAPD patients. *Nephron*. 2002; 91: 739- 41
114. Morri STW, Galiatsou E, Stewart GA, Rodger RSC, Jardine AG. QT dispersion before and after hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 160–3.
115. Lorincz I, Matyus J, Zilahi Z, Kun C, Karanyi Z, Kakuk G. QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1297–302.
116. Wu VC, Huang JW, Wu MS, Chin CY, Chiang FT, Liu YB, Wu KD. The effect of iron stores on corrected QT dispersion in patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004 Oct;44(4): 720-8. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2005 Apr;45(4):792.
117. Mangoni AA, Kinirons MT, Swift CG, Jackson SH. Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing.* 2003;32(3): 326-31.
118. Dervişoğlu E, Yılmaz A, Sevin E, Kalender B. The relationship between iron stores And corrected QT disperdion in patients undergoing hemodialysis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007; 7: 270- 4
119. Seymen HO, Özçelik D, Gülyaşar T, Mengi M, Seymen P, Yiğit G. Demir yüklenmesinin doku demir düzeylerine etkileri. *Cerrahpaşa J Med.* 1999; 30: 207-213
120. Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, et al: Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron-overload murine model. *Circulation* 109: 1877-1885, 2004
121. Gaenzer H, Marschang P, SturmW, et al: Association between increased iron stores and impaired endothelial functionin patients with hereditary hemochromatosis. *JAm Coll Cardiol* 40: 2189-2194, 2002

122. Fitchett DH, Coltart DJ, Littler WA, et al: Cardiac involvement in secondary haemochromatosis: A catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovasc Res* 14:719-724, 1980
123. Yelamanchi VP, Molnar J, Ranade V, Somberg JC. Influence of electrolyte abnormalities on interlead variability of ventricular repolarization times in 12-lead electrocardiography. *Am J Ther.* 2001 Mar-Apr;8(2): 117-22.
124. Satu E. Nappi PPI, Vesa K. Virtanen, Heikki H.T. Saha, Jukka T. Mustonen, and Amosi. *Pasternack Kidney International*, Vol. 57 (2000), pp. 2117–2122