T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Gökay TAYLAN

KRONİK GLOMERÜLONEFRİT HASTALARINDA KARDİYAK OTONOM FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Burcu ÇAKIR

EDİRNE 2023

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan başta tez danışmanım Dr.Öğretim Üyesi Gökay TAYLAN ve üzerimde emeği olan tüm Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, birlikte çalıştığım meslektaşlarıma ve mesai arkadaşlarıma ve katkılarından dolayı TÜBAP'a teşekkür ederim.

Son olarak her zaman destekleri ile yanımda olan canım aileme teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER 3
GLOMERÜLONEFRİT **3**
OTONOM SİNİR SİSTEMİ **5**
GEREÇLER VE YÖNTEMLER 17
BULGULAR 20
TARTIŞMA 34
SONUÇLAR 42
ÖZET 44
SUMMARY 46
KAYNAKLAR 48
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ADK: Arka Duvar Kalınlığı

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

CAMP: Cyclic Adenosine Monophosphate

CD: Cluster of Differentiation 8

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

GBM: Glomerüler Bazal Membran

GFB: Glomerüler Filtrasyon Bariyeri

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz enzimi

HF: High Frequency (Yüksek Frekans)

IgA: İmmunglobulin A

İVS: İnterventriküler Septum

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KHD: Kalp Hızı Değişkenliği

KHT: Kalp Hızı Türbülansı

KVO: Kardiyovasküler Olay

LDL: Low-Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)

LF/HF: Düşük Frekans / Yüksek Frekans Oranı

LF: Low Frequency (Düşük Frekans)

MDRD-GFR: Modification of Diet in Renal Disease-Glomerular Filtration Rate (Renal hastalıkta diyet modifikasyonu-Glomerüler filtrasyon hızı)

MF: Mid Frequency (Orta Frekans)

MHC: Major Histocompatibility Complex

NN: Normal-Normal

OSS: Otonom Sinir Sistemi

PGH: Primer Glomerüler Hastalık

PGN: Primer Glomerülonefrit

PNN50: Percentage of Differences Between Adjacent NN intervals >50 msn (ardışık NN intervalleri arasındaki fark 50 msn'den fazla olanların oranı)

RAS: Renin Anjiyotensin Sistemi

RMSSD: Root Mean Square of the Successive Differences (ardışık NN aralıklarının farklarının karelerinin ortalamasının karekökü)

SAK: Serum Albümin Konsantrasyonu

SDANN: Standard Deviation of 5 Min Averaged NN Intervals (5 dakikalık kayıtlardaki NN aralıklarının ortalamasının standart deviasyonu)

SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SDNN: Standard Deviation of all NN Intervals (tüm NN intervallerinin standart deviasyonu)

SoVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı

SoVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

SoVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

TO: Turbulence Onset (Trübülans Başlangıcı)

TS: Turbulence Slope (Türbülans Eğimi)

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

ULF: Ultra Low Frequency (Ultra Düşük Frekans)

VEA: Ventriküler Ekstra Atım

VLF: Very Low Frequency (Çok Düşük Frekans)

GİRİŞ VE AMAÇ

Glomerülonefrit (glomerüler hastalık, glomerülopati), patogenezinde glomerüler kapillerlerde inflamasyon ve proliferasyon bulunan; proteinüri, hematüri, renal fonksiyonlarda bozulma ve bunların klinik etkileri ile prezente olan bir hastalık grubudur (1). Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) genel toplumda hipertansiyon ve diyabetes mellitus (DM)'dan sonra en sık nedenini oluşturmaktayken, genç popülasyonda ilk sırada yer almaktadır (2). Düşük glomerüler filtrasyon hızının (GFH) veya yüksek proteinürinin birbirinden ve diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler olay (KVO) riskini arttırdığı bilinmektedir (3). Glomerüler hastalıklar da, GFH düşüşü ve proteinüri ile seyredebildiği ve ayrıca önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden olan hipertansiyon ve hiperlipidemi ile karakterize olduğu için, yüksek KVO riski altında nitelendirilmektedir (4).

Otonom disfonksiyon, çevresel etkilere yanıt olarak hızlı hemodinamik düzenleme yapan nörohumoral mekanizmalardan biri olan otonom sinir sisteminin (OSS) bozukluğudur (5). Önceki çalışmalarda otonom disfonksiyonun birçok hastalıkta kardiyovasküler mortalite ile güçlü şekilde ilişkili olduğu izlenmiştir. Kalp hızına ve kan basıncına etki ederek dolaşımsal kontrolü sağlayan OSS'nin değerlendirilmesi için ise kalp hızı değişkenliği (KHD) ve kalp hızı türbülansı (KHT) analizi pratik, non-invaziv testler olarak ön plana çıkmaktadır. KHD, birim zaman içerisinde sinüs hızındaki periyodik değişikliklerdir ve azalması kalp hızı merkezi modülasyonunun ve sinüs nod cevabının yoksunluğunu gösterir (6). KHD parametrelerinin DM, akut miyokard infarktüsü (AMI), kalp yetmezliği ve son zamanlarda hemodiyaliz hastalarında en önemli kardiyovasküler mortalite prediktörlerinden olduğu gösterilmiştir. KHT,

ventriküler bir ekstra atım sonrası sinüs hızındaki fizyolojik dalgalanmalardır ve barorefleks duyarlılığının iyi bir göstergesidir (7). AMI hastalarında bozulmuş KHT'nin mortalite için en güçlü öngördürücülerden olduğu izlenmiştir. Ayrıca hemodiyaliz almakta olan SDBY hastalarında KHT parametrelerinin anormal olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada amacımız, kronik böbrek hastalığı (KBH) sınıflamasında erken evre olan kronik glomerülonefrit hastalarında, 24 saatlik elektrokardiyografik (EKG) holter ile KHD ve KHT parametrelerini kullanarak, kardiyovasküler mortalitenin önemli nedenlerinden birisi olan otonom disfonksiyon varlığını araştırmak ve bu parametrelerin prognostik belirteç olarak kullanılabilirliğini belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

GLOMERÜLONEFRİT

Glomerülonefritin Tanımı

Glomerül, böbreğin filtreleme işleminin yapıldığı birimidir. Glomerüller, mezengium denilen matriks yapı zemininde afferent arteriyollerin dallanması ile oluşan kapiller bir yapıdır. Glomerüllerde, dolaşımdaki makromoleküllerin plazmadan süzülmesine hem boyut hem yük bakımından seçici bir bariyer oluşturan bazal membran bulunur. Bazal membranın filtrat alanında özel epitel hücreleri olan podositler, podositlerin ayaksı çıkıntıları arasında da çok ince bir membran olan ve ikinci bir bariyer oluşturan slit diyafram bulunur. Glomerüler kapiller yumaklar, tek katlı pariyetal epitel hücrelerden oluşan ve filtratın toplandığı Bowman kapsülü adı verilen bir kese ile çevrilidir (8, 9).

Glomerülonefrit; glomerüler kapillerlerde inflamatuvar değişiklikler ve hücresel proliferasyon ile karakterize, hematüri, proteinüri, ödem, hipertansiyon, azalmış renal fonksiyon ile seyredebilen bir hastalık grubudur. Kliniğe asemptomatik tablodan nefritik, nefrotik sendrom ve hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar farklı tablolarda yansıyabilmektedir (1, 10). Glomerülonefritler etyolojiye, patogeneze, histopatolojik görünüme ve klinik tabloya göre primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır (9). Sistemik bir hastalığa veya enfeksiyon, ilaç, metabolik durumlar gibi tetikleyici bir faktöre bağlı gelişen glomerüler hastalıklara sekonder; bunlar olmadan glomerüler bazal membran (GBM)'da meydana gelen antikor-antijen kompleksleri veya direkt GBM'a karşı oluşan antikorların sebep olduğu glomerüler hastalıklara primer glomerülonefritler (PGN, PGH) denir (11).

Primer glomerülonefritler;

-Minimal Değişiklik Hastalığı

-Fokal Segmental Glomerüloskleroz

-Membranöz Glomerülonefrit

-IgA Nefropatisi

-Membranoproliferatif Glomerülonefrit

-Post-streptokoksik Glomerülonefrit

-Kresentik (Hızlı İlerleyen) Glomerülonefrit

Glomerülonefritin Epidemiyolojisi

Primer glomerüler hastalıklar, SDBY'nin önemli bir nedenidir. Genç popülasyonda diyaliz ve renal transplant gerektiren SDBY'nin en sık nedeni PGH'dir. Genel toplumda ise hipertansiyon ve DM'den sonra SDBY'nin en sık üçüncü sebebini oluşturmaktadır (2). 2017'de Türk Nefroloji Derneği ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ortak hazırladığı uzlaşı raporunda diyaliz tedavisi alan hastaların %6'sında, renal transplantasyon yapılmış hastaların ise %11,2'sinde PGN, SDBY etyolojisinden sorumlu olarak gösterilmiştir (2). Ancak hipertansiyona bağlı SDBY hastalarının önemli bir kısmının kronik glomerülonefrit olduğu düşünülmektedir, bu nedenle gerçek değerler bildirilenden daha yüksek olabilir (2). PGN alt tiplerine bakıldığında; Türkiye'de en sık %25.7 ile immüglobulin A (IgA) nefropatisi, ikinci sıklıkta %25.6 ile membranöz nefropati, üçüncü sıklıkta ise %21.9 ile fokal segmental glomerüloskleroz görülmektedir (2).

Glomerülonefritin İmmünopatogenezi

Glomerülonefritin patogenezi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik, immunopatolojik ve deneysel veriler pek çok glomerülonefritin altında yatan mekanizmanın immünolojik hadiseler olduğunu göstermektedir (2). Otoimmunite, kanser, böbrek içi yapısal anomaliler gibi endojen süreçler ve enfeksiyöz ajanlar, ilaç, toksin maruziyeti gibi ekzojen faktörleri içeren birçok neden glomerülonefriti başlatabilir (12). Ancak bu faktörlerin bireyde glomerülonefrit oluşturabilmesi için immunogenetik fenotip önemli rol oynar. Örneğin hepatit C virüsü ile enfekte olmuş bireylerin çok azında glomerülonefrit gelişir (12). Glomerülonefritlerde hasar endotel hücresi, bazal membran ve podositlerin oluşturduğu filtrasyon membranında gelişir (13). Endotelde çok sayıda fenestre bulunması nedeniyle sitokin, kemokin, kompleman, antikor ve 50-100 nm'den küçük moleküller bu bariyeri geçebilir. Glomerülonefrit oluşumunda doğal ve adaptif immün sistemin her ikisi de sorumludur. Kompleman sisteminin üç basamağı bu hasarın oluşumuna sebep olabilir; Mannoz

bağlayan lektin yolağı IgA (dimerik formu) ile, klasik yolak immünglobulin M ve immünglobulin G aracılığıyla, alternatif yolak ise kompleman-3 komponentinin spontan hidrolizi aracılığı ile aktifleşebilir. Bunun sonucunda glomerül yapısal ve hücresel hasara açık hale gelir. Ayrıca kompleman sistemi aktifleşmesi ile oluşan terminal membran atak kompleksi ise membranda perforasyona sebep olarak hücreyi lizise götürür. Yapıları, etki mekanizmaları farklı olsa da doğal ve adaptif immünite birlikte uyum içinde çalışır ve sağlıklı glomerüllerde bulunmazlar. Bu komponentlerin glomerülde bulunması enfeksiyon ve gelişmekte olan patolojik sürecin bir belirtecidir. Dendritik hücreler, MHC (Major histocompatibility complex) Klas I molekülleri aracılığı ile CD8 (cluster of differentiation 8) T hücrelerini uyararak sitotoksik T hücrelerine dönüştürür ve glomerüler hasar oluşturmasına sebep olur (9).

İmmün hasar immün hücrelerin varlığına göre inflamatuvar ve non-inflamatuvar olarak ikiye ayrılır. İnflamatuvar hasar genellikle nefritik sendromda izlenirken, nefrotik sendrom genellikle non-inflamatuvar ve dejeneratif seyreder.

1. **Nefritik sendrom;** Nefritik sendrom patogenezinde, mezengiyal ve subendotelyal alanlarda antijen depozitlerin varlığını takiben nötrofil ve makrofajların glomerüle migrasyonu ile infiltratif ve glomerüler hücresel çoğalmaya sekonder hipersellüler bir ortam vardır. Genellikle hematüri, non-nefrotik düzeyde proteinüri (<3.5 g/gün/1.73 m^2), hipertansiyon, ödem ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir (2, 9).

2. **Nefrotik sendrom;**Nefrotik sendromda immün hücrelerin glomerülü infiltre etmediği non-inflamatuvar immun aracılı hasar görülür. Nefrotik sendromda immün saldırının hedefi podositlerdir. Subepitelyal alanda kompleman aktivasyonunu takiben membran atak kompleksinin GBM'ı parçalaması ve podosit tahribatına sebep olması nedeniyle başlangıçta geçirgenlik artışı ve masif proteinüri görülür. Klinikte >3.5 g/gün/1.73 m^2 proteinüri, hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve ödem karakteristiktir (2, 9).

Nefrotik ve nefritik sendromun en sık görülen sebepleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Nefrotik ve nefritik sendromun en sık görüken sebepleri (14)

Nefrotik sendromun sık görülen sebepleri;
Minimal değişiklik hastalığı
Fokal segmental glomerüloskleroz
Membranöz nefropati
Membranoproliferatif glomerülonefrit (Tip 1 ve 2)
Diyabetik nefropati
Amiloidoz
Nefritik sendromun sık görülen sebepleri;
Poststreptokokal glomerülonefrit
İnfektif endokardit
Şant nefriti
İmmünglobulin A nefropatisi
Lupus nefriti
Goodpasture sendromu (antiglomerül bazal membran hastalığı)
Vaskülitler

Glomerülonefritin Klinik Tanısı

Çok farklı klinik tablolarda prezente olabilen glomerülonefritler için tanı amaçlı çeşitli testler yapılmaktadır. Başvuruda tüm hastalara tam idrar analizi ve mikroskobik inceleme, tam kan sayımı, serum biyokimyasal analizi yapılır. Hasta eğer glomerüler hematüri, glomerüler proteinüri veya her ikisini birlikte gösteriyorsa, glomerüler hastalık varlığından söz edilebilir (15);

Glomerüler hematüri; eritrositlerin glomerüler filtrasyon bariyerinden (GFB) geçebileceği şekilde GFB'nin bozulduğunu gösterir. Akantosit artışı, eritrosit ve lökosit içeren Tamm-Horsfall proteini varlığı glomerüler hematüriyi gösteren spesifik durumlardır.

Glomerüler proteinüri; normalde glomerüler filtrattan büyük ölçüde elimine olan plazma proteinleri, GFB'de hasar olması durumunda rahatlıkla idrara geçer. Normal plazma proteininin büyük kısmını albümin oluşturduğu için glomerüler proteinüride albüminüri belirgin görülür ancak spesifik değildir (15).

Glomerülonefrit düşünülen hastalara viral seroloji ve otoimmun testler, spesifik tanı düşünülenlere ilgili analizler yapılır (2). Glomerülonefritin etyolojisini, lezyonun ciddiyetini, yaygınlığını, eşlik eden lezyon varlığını ve bunların neticesinde kronikliğini belirlemek için kesin tanıda böbrek biyopsisi yapmak gerekir (14).

Glomerülonefritin Tedavisi

Glomerülonefrit, KBH üzerinden artan sağlık yüküne önemli katkıda bulunur. Bu nedenle renal replasman tedavisine gidiş süreci düşünüldüğünde, hastalığın ilerlemesini yavaşlatacak müdahalelerin geniş çapta uygulanması hem ekonomik açıdan, hem de hasta konforu açısından çok önemlidir (16).

Glomerülonefrit hastalarında terapötik seçenekler arasında semptomatik tedavi ve hastalığın progresyonunu geciktirme stratejileri vardır. Seçilmiş vakalarda immunsupresif tedavi hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada uygulanırken, küçük bir azınlıkta hemodiyaliz veya renal transplantasyon gereksinimi görülür (12).

Hastalığın kontrolü için hayat tarzı değişikliği ve düzenli takip çok önemlidir (17). Glomerüler hastalıklarda hem sistolik hem diyastolik kan basıncı yükselmiştir ve bu hastalarda gece kan basıncında düşmenin olmadığı non-dipper hipertansiyon sık görülür. Tedavide ilk seçenek olarak renin-anjioyotensin sistem (RAS) blokörlerinin kullanıldığı kan basıncı kontrolü hastalığın progresyonunu yavaşlatır (18). Proteinüride azalma primer hastalığın kontrolünü sağlar, bu nedenle bu hastalardaki bir diğer hedef proteinürinin kontrol altında olmasıdır. Proteinüriyi azaltmak için de ilk seçilecek ilaçlar yine kanıtlanmış etkisi nedeniyle RAS blokörleridir (19, 20).

Proteinden kısıtlı beslenme; seçilmiş hastalarda üremik semptomları azaltıp ilerlemeyi yavaşlatsa da (18) yararı sınırlıdır ve malnütrisyon riski yaratabilir. Özellikle nefrotik sendromlu hastalarda olmak üzere glomerülonefritli hastalarda lipid dengesi bozulmuştur ve bu hastalarda ateroskleroz riskini azaltmak için dislipidemi tedavisi önerilmektedir. Ancak dislipidemi tedavisinin renal progresyonu yavaşlatma üzerine etkisi net gösterilememiştir (21).

Glomerülonefritin Kardiyak Etkisi

Kronik böbrek hastalığı kardiyovasküler mortalitede büyük paya sahiptir; bu hastalarda kardiyovasküler ölüm riski, böbrek yetmezliği gelişme riskinden daha yüksektir (22). Ayrıca proteinüri gibi renal disfonksiyon tablolarının da artmış KVO ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada proteinüri varlığı veya düşük GFH'nin birbirlerinden ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak KVO riskini arttırdığı saptanmıştır (3). Bir başka çalışmada proteinürisi olan hastalarda majör KVO riskinin proteinürisi olmayıp daha düşük GFH'si olan hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (23).

Glomerülonefrit hastaları da yüksek KVO riski altında olarak nitelendirilmektedir (4, 24). Kardiyovasküler risk faktörlerinden olan hipertansiyon ve hiperlipidemi glomerülonefritte tipik bulgulardandır (25). Ayrıca glomerülonefritin sebep olduğu inflamasyon, endotel

disfonksiyonu ve proteinüri de KVO'lara zemin hazırlar (3, 26, 27). Bunlara ek olarak glomerülonefritli hastalarda sıklıkla KBH gelişir. Tüm bu nedenlerin ortak sonucu olarak glomerülonefritli hastalar KVO açısından yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bununla birlikte, glomerülonefriti olan ve olmayan KBH hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki grupta da KVO riskinin arttığı ancak aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı izlenmiş; glomerülonefritli hastalarda artmış KVO riskinin, hastalığın sebep olduğu risk faktörleri ve KBH'a bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (28).

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

İnsan vücudunda her türlü endojen ve ekzojen etkilere hemen yanıt vererek hızlı dolaşımsal kontrolü sağlayan çeşitli nörohormonal düzenleyici mekanizmalar mevcuttur. OSS bu mekanizmaların en önemlilerinden biridir ve parasempatik ve sempatik bileşenlerden oluşur. Bu iki sistem arasındaki etkileşim ve dengeye bağlı oluşan yanıtlar kalp ve vasküler tonus üzerine etki ile, kan basıncında ve kalp hızında değişiklikler şeklinde görülür. Kalp hızı modülasyonu, kan basıncının düzenlenmesini ve kardiyovasküler kontrolü sağlayan otonom bir yöntemdir. Normal şartlarda istirahatte parasempatik sistemin etkisi, egzersiz ve stres gibi durumlarda sempatik sistemin etkisi belirginleşir (5).

Otonom disfonksiyon, çeşitli nedenlerle ve bazı hastalıkların seyrinde meydana gelen OSS'nin bozukluklarını tanımlar (29). Kardiyak otonom disfonksiyon 1970'li yıllardan beri çeşitli kardiyovasküler refleks manevraları ile araştırılmaktadır (5).

1. Ortostati; Supin pozisyondan ayakta pozisyona geçme ile sistolik kan basıncında 20 mmHG, diyastolik kan basıncında 10 mmHg veya daha fazla düşme olmasıdır.
2. Valsalva manevrası; Monitörize bir hastanın kapalı bir sisteme 40 mmHg basınçla 12 saniye boyunca hava üflemesi esnasında ölçülen en yüksek kalp hızının, hemen sonrasındaki en düşük kalp hızına bölünmesidir. 1.4'ten düşük bir oran otonom disfonksiyonu düşündürür.
3. Barorefleks duyarlılığı; Kan basıncındaki yükselmeye karşı RR intervalindeki refleks artışın ölçülmesidir.
4. Kalp hızı toparlanması; Egzersiz esnasında vagal tonusta çekilme ve artmış sempatik aktivite olurken, egzersiz sonrasında parasempatik reaktivasyon ve azalmış sempatik aktivite olur. Egzersiz sonrasındaki ilk dakikada kalp hızının normale dönme süresi ölçülür. Gecikmiş bir kalp hızı toparlanması azalmış vagal tonusu gösterir ve bu bulgu ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (30).
5. Kalp hızı değişkenliği

6. Kalp hızı türbülansı

Valsalva manevrası, barorefleks duyarlılığı ve kalp hızı toparlanması gibi daha basit testlerin avantajları kısa süreli EKG kayıtlarının yeterli olması ve kolay uygulanabilir olmaları iken; dezavantajları ise değerlendiriciye bağımlı olmaları, iyi kooperasyon gerektirmeleri nedeniyle her zaman uygulanabilir olmamaları, sempatik sistemdeki erken patolojik değişiklikleri tespit edememeleri ve diürnal değişimi gösterememeleridir. Bu sınırları aşmak için, kardiyak otonom fonksiyonların değerlendirilmesinde uzun süreli EKG holter kayıtlarının sağladığı verilerde KHD ve KHT araştırılmaktadır.

Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği, sinüs hızının zaman içinde gösterdiği değişikliklerdir (31). Ortalama kalp hızı çevresinde, kalp hızındaki dalgalanmalar olarak da tanımlanabilir. Hemen hemen tüm sağlıklı bireylerde kalp periyodu, istirahat halinde ve kontrollü koşullarda dahi atımdan atıma değişir. Bu değişim daha çok solunum ve sempatik sisteme bağlı olmakla birlikte, parasempatik ve sempatik tam blokajda kaybolur. Bu nedenle sempatik-parasempatik sistemle ilgili bilgi veren KHD otonom tonusun bir ölçütü olarak kullanılmaktadır (31, 32). KHD'ye etki eden diğer faktörler arasında çevresel etmenler, fiziksel aktivite, duygusal stres, yemek yeme ve uyku bulunur.

Ardışık kardiyak sikluslardaki osilasyonu tanımlamak için kalp periyodu değişkenliği, RR değişkenliği, RR mesafesi takogramı, siklus uzunluğu değişkenliği gibi terimler kullanılmaktadır. Bu terimler kalp hızının kendisinden ziyade ardışık atımlar arası mesafenin analiz edildiğini vurgulamaktadır. Aslında KHD, hem anlık kalp hızını hem de ardışık RR mesafesindeki değişkenliği tanımlayan bir terimdir (33).

Kalp hızı değişkenliği ilk defa 1965 yılında Hon ve Lee tarafından kalp hızı değişmeksizin atımlar arasındaki mesafenin değişiminin izlenmesiyle fetal distress tayininde kullanılmıştır (34). 1975 yılında Saykrs ve ark. kalp atımları arası interval spektrumunda tutarlı değişikliklerin meydana geldiğini gösterdiler (35). 1982 yılında ise Ewing ve ark. diyabetik otonom nöropatinin araştırılmasında basit yatakbaşı testlerle KHD'yi değerlendirdiler (36). O zamandan bugüne KHD, hızla genişleyen bir kullanım alanı ile birlikte daha gelişmiş testlerle değerlendirilme imkanı bulmuştur. KHD'in yüksek olması normal adaptasyon yeteneğinin bir bulgusu iken, düşük olması bu kontrol mekanizmasında bir bozukluk olduğunu gösterir. Kuzey Amerika Pil ve Elektrofizyoloji Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 1997'de yayınladıkları kılavuz ile KHD'e bir standardizasyon getirmiş olsalar da, KHD indekslerinin

prediktif değerleri olan eşik değerleri halen belirlenememiştir (37). Çünkü hasta grupları, seçilen yöntemler, takip süreleri ve son noktalar açısından çalışmalar farklılık göstermektedir.

Kalp hızı değişkenliğinin fizyolojisi; Sağlıklı bireylerde normal sinüs ritminde kalp atımları arasındaki mesafenin sürekli değişmesi fizyolojiktir. Kalp hızındaki bu periyodik değişiklikleri oluşturan mekanizmalar termoregülasyon, solunum ve baroreflekstir. Normalde kardiyak otomatisite intrensek pacemaker aktivitesinden kaynaklansa da kalp hızı ve ritm OSS'nin etkisi altındadır. Parasempatik etkiler, vagus sinirinin ucundan salgılanan asetilkolinin hücre zarından potasyum geçirgenliğini arttırmasıyla oluşur. Sempatik etkilere ise, epinefrin ve nörepinefrinin beta reseptörleri uyararak, cAMP (cyclic adenosine monophosphate) aracılı membran proteinlerinin fosforilasyonunu sağlaması neden olur. Membran proteinlerinin fosforilasyonu, içe doğru olan kalsiyum akımında artışla yavaş diyastolik depolarizasyonun akselerasyonuna sebep olarak sempatik etkileri oluşturur. (5, 38)

Her iki sistemin farklı sirkadyen ritmi olması nedeniyle KHD'nin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüz yükselmektedir. Kısa frekanslı kalp hızı değişikliği (0.1 Hz), sempatik sinir uyarı çıkış hızının yanında nöral refleks, kardiyak adrenerjik reseptör duyarlılığı, elektrokimyasal eşleşme gibi çoklu etmenlere bağlıdır (38).

Vagal afferent uyarı, vagal efferent eksitasyona ve sempatik efferent aktivitede inhibisyona sebep olur. Aynı şekilde sempatik afferent aktivitenin uyarımı, sempatik efferent eksitasyon ve vagal aktivitenin baskılanmasıyla sonuçlanır. Böylece sinoatriyal noda ulaşan sempatik ve vagal efferent yolaklar her kalp siklusunda denge halindedir. Santral olarak vazomotor ve solunum merkezleri ile, periferik olarak arteryel basınç ve solunum hareketlerinin sebep olduğu uyarılar ile düzenlenen bu denge, kalp periyodunda kısa ve uzun dönemli salınımlara neden olur (31, 32, 38).

Kronik sempatik maruziyet; endotel disfonksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, koroner spazm ve aritmileri arttırır. Artmış vagal aktivite ise kalp hızını düşürür ve iskemiye bağlı aritmi gelişimini önler (39).

Kalp hızı değişkenliği ölçümü; Her ne kadar sinoatriyal outputu EKG'de P dalgaları yansıtsa da R dalgalarının saptanması daha kolay olduğu için KHD değerlendirilmesinde R dalgaları kullanılır. Bu nedenle doğru sonuç için, erken vuru gibi anormal vuruların kayıttan silinmesi gereklidir. Normal R dalga sayısı kaydedilen R vurularının %85'ten fazlasını oluşturuyorsa ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (37). KHD ölçümü genellikle günümüzde, daha ileri teknik olan EKG holter monitörizasyonu ile yapılır. Holterde

değerlendirilen normal-normal (NN) RR intervalleri bu ölçümlerin temelini oluşturur. Testin doğruluk değerini arttırmak için birden fazla KHD ölçümünü birbirini tamamlayıcı olarak kullanmak gerekir.

Kalp hızı değişkenliği ölçüm metodları; Kalp hızındaki değişiklikler, 2 ana başlık altında toplanan çeşitli yöntemlerle ölçülebilir;

1-Zaman ölçümlü metodlar (time-domain methods); 24 saatlik EKG Holter ölçümündeki normal vurular arasındaki intervallerin (NN intervali) analizine dayanır. NN analizi ise, anlık kalp hızının veya intervalin mesafesinin hesaplanmasına dayanır. Bu NN intervallerinden KHD'yi yansıtan çok sayıda parametre geliştirilmektedir. Hesaplanan en basit değişken NN intervallerinin varyansının karekökü olan SDNN (standard deviation of all NN intervals; tüm NN intervallerinin standart deviasyonu)'dir. Varyans matematiksel olarak spektrum analizinin toplam kuvvetine eşit olduğundan, SDNN kayıt süresindeki değişikliklerden sorumlu tüm siklus bileşenlerini yansıtır. SDANN (standard deviation of 5 min averaged NN intervals: 5 dakikalık kayıtlardaki NN aralıklarının ortalamasının standart deviasyonu) ve SDNN indeksi (standard deviations of all normal sinus RR intervals for all 5 min segments; 5 dakikalık kayıtlardaki tüm normal sinüs RR aralıklarının standart sapmalarının ortalaması) de NN intervalinden doğrudan hesaplanan bir diğer basit değişkenlerdir. Bu parametrelerin tümü hem solunum gibi kısa vadeli hem de sirkadyen ritm gibi uzun vadeli değişkenlerden etkilenir (40, 41). Azalmış SDNN, kalp atış hızında gece düşmesinin olmaması ve bozulmuş vagal aktiviteyi yansıtır. Sempatik aktivasyon baskınlığında ise sıklıkla istirahat kalp hızında artış vardır. Bu nedenle sinüs düğümünde baskılanmış vagal aktivasyon ve artmış sempatik modülasyon, KHD'de bir azalmaya sebep olur (37, 41, 42).

rMSSD (the root mean square of differences of successive NN intervals; ardışık NN aralıklarının farklarının karelerinin ortalamasının karekökü) ve pNN50 (the percentage of differences between adjacent NN intervals >50 msn; ardışık NN intervalleri arasındaki fark 50 msn'den fazla olanların oranı) ise ardışık NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanmakta olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları yansıtırlar. Kalp hızına etki eden diürnal aktivite ve diğer faktörlerden tamamen bağımsızdırlar ve kalpteki vagal otonom değişiklikleri temsil ederler (41). (Tablo 2)

Tablo 2. Kalp hızı değişkenliğinin zaman ölçümlü metodları (37)

Değişken	Birim	Tanım
SDNN	msn	İncelemede ölçülen bütün NN intervallerinin standart sapması
SDANN	msn	5 dakikalık kayıtlardaki NN intervallerinin ortalamalarının standart sapmaları
SDNN indeksi	msn	5 dakikalık kayıtlardaki bütün NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması
rMSSD	msn	24 saatlik kayıtta ardışık NN intervallerinin farklarının karelerinin ortalamasının karekökü
pNN50	%	24 saatlik kayıtta ardışık NN intervalleri arasında fark 50 msn'den fazla olanların, tüm NN intervalleri sayısına oranı

pNN50; percentage of differences between adjacent NN intervals >50 msn, rMSSD; root mean square of the successive differences, SDANN; standard deviation of 5 min averaged NN intervals, SDNN; standard deviation of all NN intervals.

2-Frekans ölçümlü metodlar (Frequency domain methods); Temel ilkesi basit ancak matematiksel olarak ölçümü karmaşık olan bu yöntemde kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Bu analiz ile değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından kaynaklanan kalp hızındaki genel varyansın miktarı hakkında bilgi edinilir (40). Güç spektrum yoğunluğu (Power spectral density) parametrik ve non-parametrik olmak üzere iki şekilde analiz edilir; en kolay uygulanabileni "Fast Fourier Transform" yöntemidir. Temel olarak kayıtlar 2-5 dakika şeklinde kısa ve 24 saatlik uzun zaman dilimleri şeklinde ele alınarak analiz edilmekte ve sonucunda 0-0.5 Hz bandında değişen beş frekans bileşeni hesaplanmaktadır. Bu bileşenler yüksek frekans (HF; high frequency), orta frekans (MF; mid frequency), düşük frekans (LF; low frequency), çok düşük frekans (VLF; very low frequency) ve ultra düşük frekanstan (ULF; ultra low frequency) oluşmaktadır . LF, MF ve HF bantları total gücün ancak %5'ini oluştururken, esas gücün çoğunluğunu VLF ve ULF oluşturmaktadır. Ancak MF,VLF ve ULF'nin fizyolojik komponentleri tam anlaşılamadığından klinik kullanımları kısıtlıdır (40, 43).

Efferent vagal aktivitenin majör belirleyicisi olan ve primer olarak solunum varyasyonunu temsil eden HF, 0.15-0.4 bandındadır (44). Hem sempatik hem parasempatik sistem tarafından modüle edilen ve baroreseptör salınım ritminden güçlü bir şekilde etkilenen LF, 0.04-0.15 aralığındadır (45). VLF (0.003-0.04) ve ULF'nin (<0.003) termoregülatuar

sistem, periferik vazomotor (46) ve RAS (47) etkilerini temsil ettiği düşünülmektedir ve KHD'ye neden olan spesifik fizyolojik süreç ile ilişkilendirilememişlerdir (48). LF/HF oranı ise sempatovagal dengeyi yansıtması nedeniyle çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. LF/HF oranının düşük olması artmış vagal aktiviteyi yansıtmaktadır. LF ve HF gün içerisinde resiprokal dalgalanmaları olan sirkadyen ritm gösterir. LF gündüzleri baskındır ve mental stres, ayakta durma, 90 derece tilt testi, egzersiz, koroner oklüzyon, karotis oklüzyonu ile artar. HF ise geceleri baskındır ve respirasyon, rotasyonel stimulus, yüze soğuk uygulanması ile artar. (Tablo 3)

Tablo 3. Kalp hızı değişkenliğinin frekans ölçümlü metodları (37)

Parametre		**Frekans (Hz)**	**Özellikleri**	**Kayıt süresi**
HF	Yüksek FB	0.15-0.4	Parasempatik aktiviteyi yansıtır. Solunum varyasyonunu temsil eder.	Kısa (1-5 dk) ve uzun (>24 saat)
LF	Düşük FB	0.04-0.15	Sempatik ve parasempatik sistem tarafından modüle edilir. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1-5 dk) ve uzun (>24 saat)
VLF	Çok düşük FB	0.003-0.04	Termoregülasyon, periferik vazomotor aktivite ve renin-anjiotensin sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.	Kısa (1-5 dk) ve uzun (>24 saat)
ULF	Ultra düşük FB	<0.003	Termoregülasyon, periferik vazomotor aktivite ve renin-anjiotensin sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.	Uzun (>24 saat)

FB; frekans bandı, HF; High frequency, LF; low frequency, ULF; ultra-low frequency, VLF; very-low frequency

Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan parametrelerinin normal değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

Kalp hızı değişkenliğinin zaman ve frekans ölçümleri birbirleriyle ilişkilidir. Her frekans ölçüm metodu ile güçlü bir şekilde ilişkili zaman ölçüm metodu vardır. HF, rMSSD ve pNN50 ile; LF ve VLF, SDNN indeks ile; ULF, SDNN ve SDANN ile yakın ilişkilidir (41). KHD parametrelerinin 3-65 günlük bir sürede sabit olduğu gösterilmiştir (41).

Tablo 4. Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan parametrelerinin normal değerleri (37)

İndeks	Normal (ort±SD)
24 saatlik EKG Holter kaydında zamansal parametreler;	
SDNN (msn)	141±39
SDANN (msn)	127±35
rMSSD (msn)	27±12
5 dakikalık kayıtlarda spektral ölçümler ;	
LF	1170±416
HF	975±203
LF/HF	1.5-2

HF; high frequency, LF; low frequency, rMSSD; root mean square of the successive differences, SDANN; standard deviation of 5 min averaged NN intervals, SDNN; standard deviation of all NN intervals.

Kalp hızı değişkenliğinin klinik kullanımı; Kalp hızı değişkenliğinin parasempatik ve sempatik etkilenime bağlı olarak yüksek değişkenlik göstermesi, bireyin OSS'nin iyi işlediğinin bir göstergesidir (48). Aksi durumun, yani KHD'nin azalmasının ise birçok hastalıkta kötü prognozun bir belirteci olduğu gösterilmiştir (33, 42). KHD'nin azalması sempatovagal dengenin bozulduğunu, yani sempatik aktivite artışı veya parasempatik aktivite kaybının olduğunu gösterir. Vagal sistemin baskın oluşu koruyucu ve antifibrilatör etkiye sahipken (49), sempatik sistemin baskınlığı artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle KHD, kardiyovasküler sistemin sempatovagal modülasyonunun kalitatif ve kantitatif bir şekilde değerlendirildiği, otonom disfonksiyonun erken saptanmasında pratik non-invaziv bir metoddur.

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda KHD'nin azalması, diğer risk faktörlerinden (yaş, azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SoVEF), artmış ventriküler ekstra atım gibi) bağımsız olarak, mortalite ve aritmik komplikasyonların güçlü bir prediktörüdür (50). Bu hastalarda KHD'nin prediktif değeri diğer risk faktörleri ile karşılaştırıldığında; mortalite açısından SoVEF düşüklüğü ile aynı, aritmik olaylar açısından ise SoVEF düşüklüğüne göre daha yüksek öngördürücülüğü olduğu saptanmıştır (40).

Diyabetik hastalarda otonom nöropati geliştikten sonra beş yıllık sağkalım %50'dir. Bu nedenle erken dönemde tanısı önemlidir. Subklinik dönemde KHD ölçümü ile saptanabilen otonom nöropatinin, bu hastalarda mortalitenin en önemli bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (51).

Kalp yetmezliği ise, KHD azalmasının mortalitede önemli bir prediktör olduğu gösterilen bir başka hastalıktır. SDNN'de azalma, daha yüksek bir mortalite ile ilişkilendirilmiştir ve SDNN diğer konvansiyonel klinik ölçümlerden çok daha iyi bir mortalite öngörüdürücüsü olarak saptanmıştır (52).

Kalp Hızı Türbülansı

Kalp hızı türbülansı, baroreseptör duyarlılığını yansıtan, bir ventriküler ekstra atım (VEA) sonrası sinüs siklus uzunluğunda oluşan kısa süreli dalgalanmalardır (7). İlk defa 1999'da Schmidt ve ark. tarafından, VEA sonrası RR intervallerinde incelenen değişikliklerin ortalamasının alınmasıyla tanımlanmıştır (53).

Kalp hızı türbülansının fizyolojisi; Yapılan deneysel ve klinik çalışmaların verilerine dayanarak, KHT'nin fizyolojik alt yapısında baroreseptör refleksinin yer aldığı düşünülmektedir, ancak postekstrasistolik güçlenme gibi başka mekanizmalar da ileri sürülmüştür (54). La Rovere ve ark. yaptığı bir çalışmada fenilefrin ile indüklenen baroreseptör sensitivitesi ve KHT arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve güçlü bir korelasyon saptamışlardır (55). Bu, KHT'ye baroreseptör refleksinin aracılık ettiği teorisini güçlendirmektedir.

Kalp hızı türbülansının ilk tanımlandığı zamandan beri, iki nöral refleks bileşiminden oluştuğu varsayılmıştır. Bu reflekslerin ilki olan kalp hızında artış, hemodinamik açıdan verimsiz bir ventriküler kasılma sonucu baroreseptör afferent yolağının kısa süreli baskılanması ve bu durumun vagal inhibisyon ile sonuçlanması ile oluşur. Daha sonra, kompansatuar duraklamadan sonra, artmış ventrikül içi dolumunun arteriyel basıncı yükseltmesi sonucu vagal aktivasyon ve sempatik inhibisyon gelişir ve refleks bradikardi oluşur (56). İlk kısalma türbülans başlangıcı (TO; turbulence onset), sonraki uzama periyodu ise türbülans eğimi (TS; turbulence slope) terimleriyle KHT'nin incelenen iki parametresini oluşturur.

Kalp hızı türbülansı ölçümü; Sağlıklı bireylerde, bir VEA'dan sonra kalp hızı 1-2 siklus kadar artar, sonra yaklaşık 3. vuruda düşmeye başlar ve 8. vuru civarında en düşük seviyelere ulaşır. Bu VEA sonrası kalp hızı değişiklikleri türbülans başlangıcı ve türbülans eğimi parametreleriyle incelenir. TO, kompansatuar duraklamadan sonraki iki sinüs RR aralığı (RR1 ve RR2) ile erken atımdan hemen önceki iki RR aralığı (RR-2 ve RR-1) arasındaki yüzde farklarının RR-2+RR-1'e bölünmesiyle hesaplanır ve VEA sonrası sinüs ivmesinin miktarını yansıtır. TS, kompansatuar duraklamadan hemen sonraki 15 sinüs RR aralığında, herhangi bir 5 ardışık intervalde en dik regresyon çizgisinin eğimidir, ms/RR olarak ifade edilir ve sinüs ivmesi sonrası sinüs yavaşlama oranını yansıtır (57, 58). Yüksek riskli hastalar VEA sonrası kalp hızında ani bir hızlanma olmaması, hatta yavaşlama olması (TO'nun pozitif değerleri), ve TS eğiminin azalması ile tanımlanır. $TO<0$ ve $TS>2.5$ normal, $TO\geq0$ ve $TS\leq2.5$ anormal olarak

kabul edilir (53). TO ve TS parametrelerinde ikisi de normal olan hastalar KHT0, biri anormal olan hastalar KHT1, her ikisi de anormal olan hastalar KHT2 olarak sınıflandırılır.

Kalp hızı türbülansı tabanlı risk değerlendirmesinin bazı sınırlamaları vardır. Bu metodolojinin uygulanabilmesi için VEA öncesi en az 2, VEA sonrası en az 15 sinüs RR intervali olan uygun VEA'ların olması gereklidir. Değerlendirme için uygun tek bir VEA'nın bile yeterli olabileceğini söyleyen çalışmalar olmasına rağmen (59), ilgili kılavuzlar en az beş uygun VEA incelenmesini ve bunların ortalamalarının alınmasını önermektedir (58, 59). Tek bir VEA ile ölçüm yapılsa dahi, 24 saatlik EKG holter kayıtlarında hiç VEA'sı olmayan hastaların önemli bir yüzdesi vardır, ancak hiç VEA'sı olmayan hastalar genellikle düşük kardiyak olay riski altındadır (59). Yine de KHT analizi istenen hastalarda EKG holter kayıt süresinin 72 saatten uzun tutulması, hesaplanabilme olasılığını arttırmaktadır (60). KHT parametreleri 24 saatlik EKG holter kaydından hesaplanabileceği gibi intrakardiyak defibrilatörü olan hastaların cihaz hafıza kayıtlarından veya elektrofizyoloji laboratuvarında intrakardiyak uyarı ile oluşturulan VEA'lar kullanılarak da hesaplanabilmektedir (61). TO ve TS ölçümü beta blokajdan etkilenmez (62).

Kalp hızı türbülansının klinik kullanımı; Kalp hızı türbülansı ilk olarak Schmidt ve ark. tarafından 1999'da Lancet makalesi ile tanımlandı. Öncelikle sağlıklı bireylerde tanımlanan KHT, daha sonra AMI geçiren hastalarda olaydan 3 ay sonra ve 2-3 hafta sonra olmak üzere iki farklı popülasyonda EKG holter kayıtları alınarak karşılaştırıldı. AMI sonrası 3. ayda çalışma yapılan grupta TS, mortalitenin öngörülmesi açısından en güçlü prediktör olarak bulunurken, 2-3 hafta sonra çalışma yapılan grupta TS, düşük SoVEF'den sonra en güçlü prediktör olarak bulundu (53).

Daha sonrasında KHT, kardiyak ve non-kardiyak hastalarda geniş çalışma alanı buldu. Bir çalışmada KHT'nin kalp yetmezliği hastalarında kalp yetmezliği şiddetini iyi yansıttığı ve sol ventrikül işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterildi (63). Bir başka çalışmada normotansif ve hipertansif bireylerde dipper ve non-dipper değişiklik gösteren hastalar değerlendirildi, kan basıncında gece düşüşünün olmamasının hem normotansif hem hipertansif bireylerde bozulmuş KHT indeksleri ile ilişkili olduğu saptandı (64). Aort darlığında, yapısal kalp hastalığı bulunmayan koroner arter hastalığı ve ventriküler aritmileri olan hastalarda ve daha bir çok kalp hastalığında önemli sayıda KHT bozuklukları gözlendi (65, 66). Kalp hastalığı dışında diyabet, obstrüktif uyku apne sendromu, hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gibi non-kardiyak hastalıklarda da anormal TO ve TS değerleri gösterildi (67-69).

GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Bu çalışma (28.09.2020 tarih, 15/32 karar numarası, TÜTF-BAEK 2020/341 protokol numaralı belge) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek-1). Hasta grubuna, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'na Aralık 2019 – Temmuz 2022 tarihleri arasında başvuran, renal biyopsi ile glomerülonefrit tanısı koyulmuş kronik dönemdeki kişiler arasından dahil etme ve dışlama kriterlerine göre 42 birey seçildi. Bu bireylere 24 saatlik EKG holter ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) işlemleri yapıldı. Kontrol grubuna, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran 24 saatlik EKG holter ve TTE incelemesi bulunan 102 sağlıklı birey dahil etme ve dışlama kriterlerine göre retrospektif olarak seçildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniği'ne başvuran renal biyopsi ile doğrulanmış kronik glomerülonefrit tanısı olan hastalar
2. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran 24 saatlik EKG holter ve TTE incelemesi olan sağlıklı bireyler
3. Sinüs ritminde olanlar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Yapısal kalp hastalığı olanlar
2. Koroner arter hastalığı olanlar
3. DM olan hastalar
4. Evre 4-5 KBH olanlar
5. Antiaritmik veya OSS'yi etkileyen ilaç kullanımı olanlar

6. Kalıcı kalp pili olanlar

Bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, kronik hastalık, kullandığı ilaç bilgilerine ulaşıldı, boy ve kilo verileri ile vücut kitle indeksi hesaplandı. Kronik glomerülonefrit hastaları subgrup analizleri yapılmak üzere, nefrotik ve nefritik sendrom alt gruplarında sınıflandırıldı.

EKOKARDİYOGRAFİ

Hastalara "Vivid S70N, General Electric Health Care, Horten/Norway" ekokardiyografi cihazı ile 2.5-3.5 MHz transdüser kullanarak parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk incelemeler yapıldı. Sol ventrikül diyastol sonu çapı (SoVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SoVSSÇ), interventriküler septum (İVS) ve arka duvar kalınlıkları (ADK) ve Simpson metodu kullanılarak SoVEF ölçüldü. Sağlıklı grubun ise aynı şekilde yapılmış ekokardiyografik verilerine retrospektif olarak ulaşıldı.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE KALP HIZI TÜRBÜLANSI ÖLÇÜMÜ

Tüm hastaların 24 saatlik holter monitörizasyonu 3 kanallı EKG kayıt cihazı (DMS Holter Recorder, Biomedical Instruments Co. LTD., Beijing/China) ile yapıldı. Bu kayıtlardan 24 saatlik ortalama kalp hızı, RR değişkenliği ve VEA'a sinüsal yanıt verileri elde edildi. Sonrasında kayıtlar görsel olarak incelendi ve parazitli bölgeler analiz dışı bırakıldı. KHD ve KHT parametrelerinin analizi (Biomedical Instruments Co. LTD., Holter Software, China yazılımı) bilgisayar ortamında yapıldı. KHD'nin zaman parametrelerinden SDNN, SDNN indeks, RMMSD, pNN50 çalışıldı. Frekans parametrelerinin güç spektrum analizi "Fast Fourier" dönüşümü ile yapıldı. Güç spektrum analizine göre 0.16-0.40 arası yüksek frekans (HF), 0.04-0.15 arası düşük frekans (LF), 0.0033-0.04 arası çok düşük frekans (VLF) bandı olarak değerlendirildi. Düşük frekans ve yüksek frekans parametrelerinin aşağıdaki formüle göre hesaplanmış normalize edilmiş (nu) değerleri kullanıldı (37, 70);

LF (nu) = LF (100/ Total Güç)

HF (nu) = HF (100/Total Güç)

Kalp hızı değişkenliği parametreleri Avrupa Kardiyoloji ve Kuzey Amerika Pil ve Elektrofizyoloji Cemiyetinin önerilerine (37) göre değerlendirildi.

Kalp hızı türbülansını değerlendirmede, az sayıda VEA'sı olan hastalarda sinüs aritmisi ve parazit gibi etkenler nedeniyle ölçümlerin güvenilirliği düşeceğinden dolayı doğru hesaplama için en az 5 uygun VEA alınması önerilmekteydi (57). Ancak daha sonralarda tek uygun VEA'nın barorefleks değerlendirmesi için yeterli olabileceği söyleyen çalışmalar bildirilmiştir (59). Bu çalışmada da hastalarda daha fazla KHT değerlendirmesi yapabilmek için

tüm kayıtlar taranarak VEA öncesi 5 ve kompansatuvar duraklama sonrası 15 sinüs vurusunda aritmi, parazit veya yanlış sınıflama olan atımlar analiz dışı bırakıldı. Böylece bir ve daha fazla sayıda VEA olan hastalarda KHT ölçümleri yapıldı. Türbülans başlangıcı (TO) ve türbülans eğimi (TS) hesaplamasında Schmidt kriterleri kullanıldı (53).

Türbülans başlangıç değerinin hesaplaması;

$$TO = \frac{(RR_1+RR_2) - (RR_{-2}+RR_{-1})}{(RR_{-2}+RR_{-1})} \times 100$$

Türbülans başlangıcı, ventriküler bir ekstra atıma yanıt olarak kalbin hızlanma yüzdesidir. Sağlıklı bir yanıtta VEA sonrası kalp atımında hızlanmaya bağlı olarak postekstrasistolik RR aralıkları preekstrasistolik RR aralıklarından daha kısa olacağı için negatif değerler normal yanıtı, pozitif değerler ise anormal yanıtı (yavaşlamayı) yansıtmaktadır. Bu nedenle çalışmada TO ≥ %0 patolojik kabul edildi.

Türbülans eğimi ise VEA sonrası ilk 15 sinüs RR aralığı içerisinde, herhangi bir ardışık 5 RR aralığından en fazla regresyonun olduğu en dik eğimdir. TS için ≤ 2.5 ms/RR değeri patolojik olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler için normallik koşulu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılan veriler iki grup arasında Student t testi ile üç ve daha fazla grup arasında Tek yönlü varyans analizi (Post-Hoc: Tukey HSD ve Fisher's LSD test) ile karşılaştırıldı. Veriler normal dağılmadığında bu testler yerine sırasıyla Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis H testi (Post-Hoc: Dunn test) kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Pearson'ın Ki-kare testi ve Fisher'ın Kesin (Exact) testi ile incelendi. 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri gruplarına (<30 mg/gün, 30-300 mg/gün ve >300 mg/gün) göre glomerülonefrit süreleri Kaplan Meier yöntemi ile incelendi. Mantel Cox Log Rank testi ile gruplar arasında anlamlı olup olmadığı araştırıldı. Kaplan Meier yöntemi için RStudio (survival v. 3.4 ve survminer v. 0.4.9 paketleri) programı kullanıldı. Diğer tüm analizler için SPSS version 23 (SPSS Inc., Armonk, NY) kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'na Aralık 2019 – Temmuz 2022 tarihleri arasında gelen nefritik sendrom tanılı 16, nefrotik sendrom tanılı 26 hasta olmak üzere toplamda 42 kronik glomerülonefritli hasta ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'na Ocak 2018- Temmuz 2022 tarihleri arasında başvuran 102 sağlıklı birey gönüllü olarak yer aldı.

Hasta grubunun ortalama yaşı 48,45±12,30 (min-maks: 19-70) ve %69,05 (n: 29)'i erkek, sağlıklı grubun ise ortalama yaşı 47,76±11,99 (min-maks: 19-71) ve %65,69 (n: 67)'u erkekti. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikteydi (sırasıyla, t=0,31, p=0,757; X^2=0,15, p=0,697). Hasta ve sağlıklı grupta hipertansiyon ve hiperlipidemi hastalıkları benzer oranlarda görüldü (sırasıyla, X^2=2,98, p=0,084; X^2=0,25, p=0,617). Hasta ve sağlıklı grupta yer alan bireylerin genel özelliklerine Tablo 5'te yer verildi.

Tablo 5. Hasta ve sağlıklı grubunun genel özellikleri

	Hasta grubu (n=42)	**Sağlıklı grubu** (n=102)	**t / X^2**	**p**
Yaş, yıl	48,45±12,30	47,76±11,99	0,31	0,757*
Cinsiyet				
Kadın	13 (30,95)	35 (34,31)	0,15	0,697
Erkek	29 (69,05)	67 (65,69)		
Hipertansiyon				
Yok	22 (52,38)	69 (67,65)	2,98	0,084
Var	20 (47,62)	33 (32,35)		
Hiperlipidemi				
Yok	29 (69,05)	66 (64,71)	0,25	0,617
Var	13 (30,95)	36 (35,29)		

Yaş ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler n (%) olarak gösterildi. Pearson Ki-kare testi, *:Student t testi.

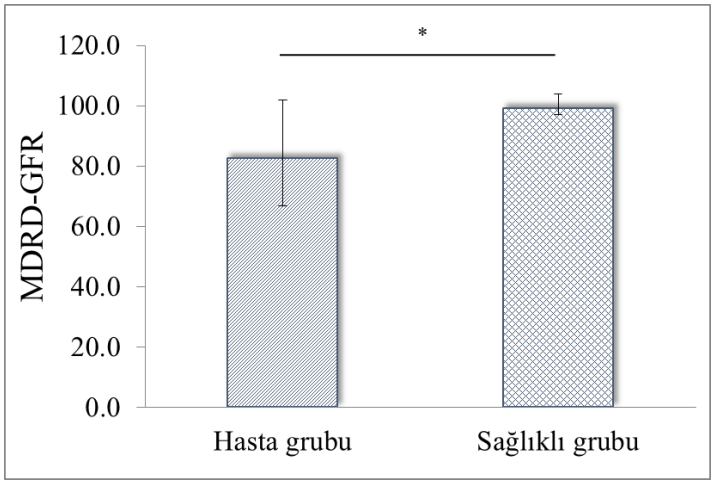
Tablo 6. Hasta ve sağlıklı grubun laboratuvar değerleri

	Hasta grubu (n=42)	**Sağlıklı grubu** (n=102)	**t / Z**	**p**
MDRD-GFR	82,5 (50,25-110)	99 (89-108,25)	-2,74	**0,006**
Üre, mg/dL	45 (29,75-67,25)	29 (24-34,25)	-4,89	**<0,001**
Kreatinin, mg/dL	1,05 (0,8-1,52)	0,8 (0,69-0,9)	-4,68	**<0,001**
Ürik asit, mg/dL	6,1 (5,18-7,05)	5 (3,9-5,6)	-4,67	**<0,001**
Açlık kan şekeri, mg/dL	95,5 (89,75-105,5)	98 (92-103)	-0,42	0,671
Sodyum, mmol/L	140 (138-142,25)	140 (139-141)	-0,37	0,714
Potasyum, mmol/L	4,57±0,43	4,41±0,33	2,42	**0,017***
Klor, mmol/L	104 (102-105,25)	104 (102-106)	-0,07	0,945
Total kalsiyum, mg/dL	9,5 (9,1-9,7)	9,5 (9,28-9,8)	-1,40	0,161
Fosfor, mg/dL	3,67±0,51	3,38±0,54	2,94	**0,004***
Magnezyum, mg/dL	2 (1,9-2,2)	2 (1,9-2,1)	-0,38	0,705
ALT, U/L	19 (14,75-28,5)	17 (13,75-25,25)	-0,75	0,450
AST, U/L	20,5 (16-25,25)	20 (16-24)	-0,11	0,909
Total protein, g/dL	6,7 (6,28-7,13)	7,2 (6,9-7,5)	-4,49	**<0,001**
Albumin, g/dL	4,15 (3,7-4,4)	4,4 (4,1-4,6)	-4,06	**<0,001**
CRP, mg/L	0,38 (0,3-1,23)	3 (1,3-4,7)	-6,17	**<0,001**
GGT, U/L	22 (17-36,75)	18 (14,75-24)	-2,55	**0,011**
HB, g/dL	14,1 (12,68-15,6)	14,45 (13,2-15,43)	-0,87	0,386
HCT, %	41,35 (37,65-45,65)	42,5 (39,18-44,93)	-0,81	0,416
NEU, 10^3/uL	4,2 (3,28-5,9)	4 (3,1-5,4)	-0,91	0,364
LEU, 10^3/uL	2,25 (1,7-2,65)	2,1 (1,7-2,7)	-0,05	0,960
Total kolesterol, mg/dL	218,43±51,74	195,90±38,04	2,89	**0,004***
HDL, mg/dL	50,5 (42-65,75)	50 (42-62)	-0,30	0,767
LDL, mg/dL	142,95±37,54	126,36±32,28	2,67	**0,008***
TG, mg/dL	161,5 (93-232,5)	130,5 (92,75-183,25)	-1,35	0,176
TSH, uIU/mL	1,6 (0,9-3,03)	1,66 (1,17-2,35)	-0,36	0,718

ALT; alanin transferaz, AST; asetil transferaz, CRP; C-reaktif protein, GGT; gama-glutamil transferaz, HB; hemoglobin, HCT; hemotokrit, HDL; high-density lipoprotein, LEU; lenfosit, LDL; low-density lipoprotein, MDRD-GFR; Modification of Diet in Renal Disease-Glomerular Filtration Rate, NEU; nötrofil, TG; trigliserit, TSH; tiroid stimülan hormon. Veriler medyan (25. - 75. yüzdelik) veya ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Mann-Whitney U test, *: Student t test.

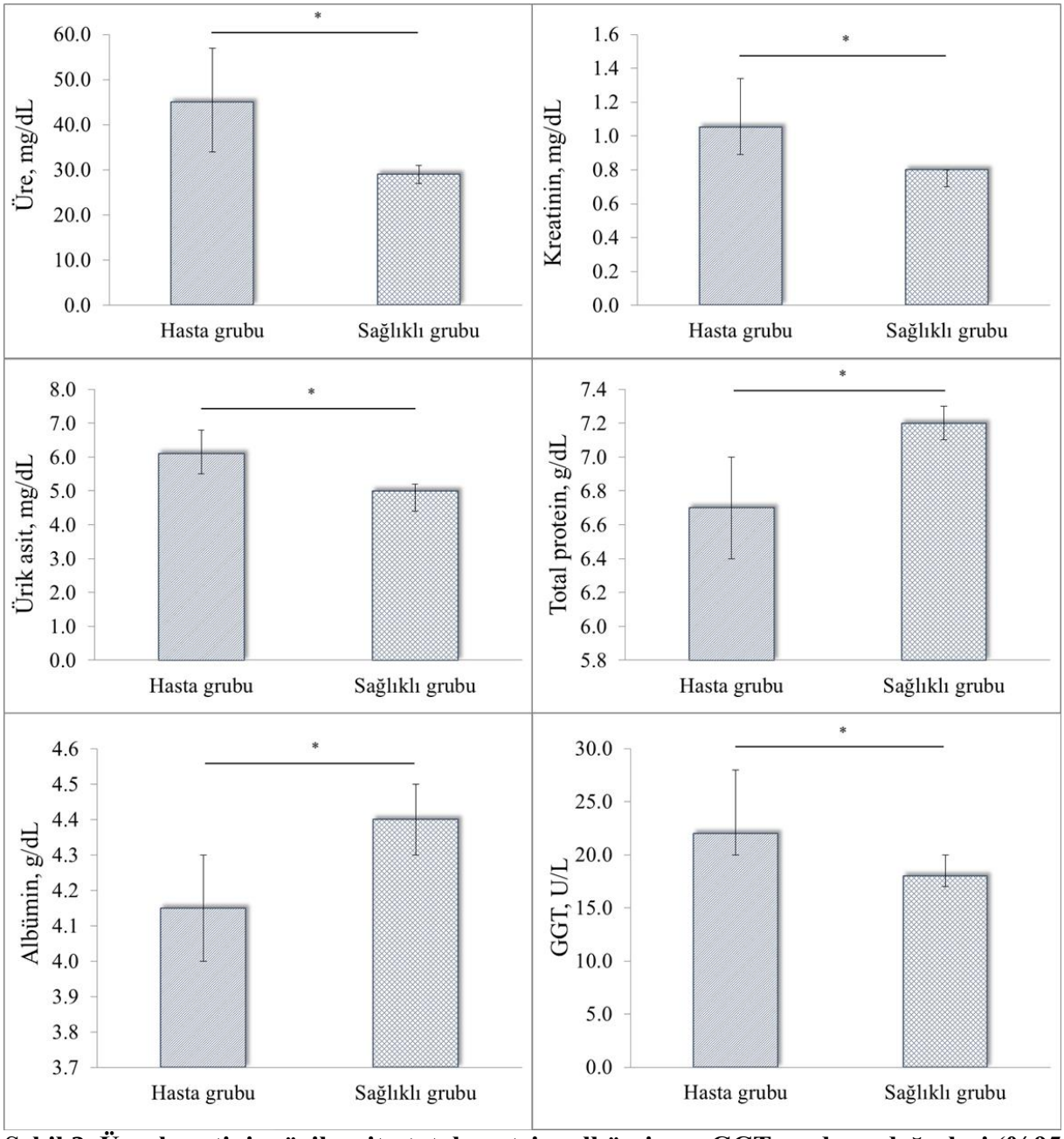
Hasta ve sağlıklı bireylerden elde edilen tüm laboratuvar değerlerine ilişkin bulgulara Tablo 6'da yer verildi.

Hasta grubunda MDRD-GFR (Modification of diet in renal disease-Glomerular filtration rate) değeri anlamlı derecede düşüktü (Z=-2,74, p=0,006). Hasta grubunda 82,5 (50,25-110) olan MDRD-GFR medyan değeri, sağlıklı grupta 99 (89-108,25) olarak elde edildi. MDRD-GFR medyan (%95 güven aralığı) değeri Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. MDRD-GFR medyan değerleri (%95 Güven aralığı)

Üre, kreatinin ve ürik asit hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla, Z=-4,89; Z=-4,68; Z=-4,67, p<0,001). Hasta ve sağlıklı grupta sırasıyla; medyan üre değeri 45 (29,75-67,25) mg/dL ve 29 (24-34,25) mg/dL, medyan kreatinin değeri 1,05 (0,8-1,52) mg/dL ve 0,8 (0,69-0,9) mg/dL, medyan ürik asit değeri 6,1 (5,18-7,05) mg/dL ve 5 (3,9-5,6) mg/dL olarak elde edildi. Potasyum ve fosfor değerlerinin hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, t=2,42, p=0,017; t=2,94, p=0,004). Ortalama potasyum değeri hasta grubunda 4,57±0,43 mmol/L, sağlıklı grupta 4,41±0,33 mmol/L; ortalama fosfor değeri ise hasta grubunda 3,67±0,51 mg/dL, sağlıklı grupta 3,38±0,54 mg/dL olarak bulundu.

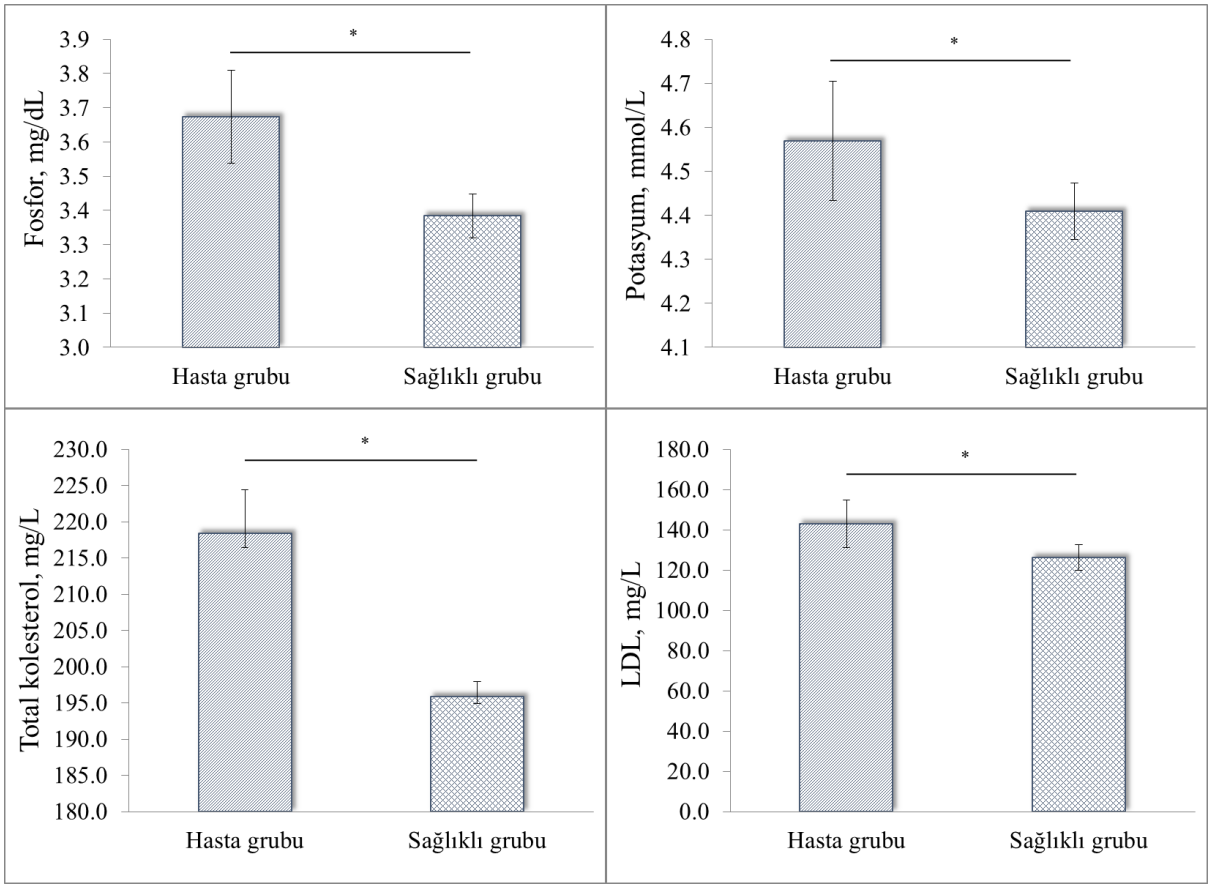


Şekil 2. Üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albümin ve GGT medyan değerleri (%95 Güven aralığı)

Total protein ve albümin değerlerinin hasta grubunda daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, Z=-4,49; Z=-4,06, p<0,001). Hasta ve sağlıklı grupta sırasıyla; medyan total protein değeri 6,7 (6,28-7,13) g/dL ve 7,2 (6,9-7,5) g/dL; medyan albümin değeri 4,15 (3,7-4,4) g/dL ve 4,4 (4,1-4,6) g/dL idi. GGT (gama glutamil transferaz enzimi) ise hasta grubunda daha yüksekti (Z=-2,55, p=0,011). Medyan GGT değeri hasta grubunda 22 (17-36,75) U/L, sağlıklı grupta ise 18 (14,75-24) U/L olarak elde edildi.

Total kolesterol ve LDL (low-density lipoprotein) değerleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, t=2,89, p=0,004; t=2,67, p=0,008). Ortalama total

kolesterol değerleri hasta ve sağlıklı grupta sırasıyla; 218,43±51,74 mg/dL ve 195,90±38,04 mg/dL; ortalama LDL değerleri ise 142,95±37,54 mg/dL ve 126,36±32,28 mg/dL idi.



Şekil 3. Potasyum, fosfor, total kolesterol ve LDL ortalamaları (%95 güven aralığı)

İki grup arasında anlamlı derecede farkı tespit edilen parametrelerin %95 güven aralığı ile birlikte tanımlayıcı istatistikleri Şekil 2 ve Şekil 3'te gösterildi.

Tablo 7. Hasta ve sağlıklı grupta TTE bulguları

	Hasta grubu (n=42)	**Sağlıklı grubu** (n=102)	**t / Z**	**p**
SoVEF, %	64,5 (61,75-67,25)	63 (60-66)	-1,38	0,168
SoVDSÇ	47,67±3,45	47,23±3,92	0,63	0,527*
SoVSSÇ	30 (27-31,25)	30 (26-33)	-0,20	0,841
İVS	10 (9-11)	10 (9-11)	-0,56	0,578
ADK	10 (9-11)	10 (9-11)	-0,70	0,481

ADK; arka duvar kalınlığı, İVS; intervenrriküler septum, SoVDSÇ; sol ventrikül diyasyol sonu çapı, SoVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SovSSÇ; sol ventrikül sistol sonu çapı. Veriler medyan (25. - 75. yüzdelik) veya ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Mann-Whitney U test, *: Student t test.

Yapılan incelemede, TTE'de SoVEF, SoVDSÇ, SoVSSÇ, İVS ve ADK ölçüm değerlerinin hasta ve sağlıklı grupta anlamlı derecede farklı olmadığı görüldü (sırasıyla, Z=-

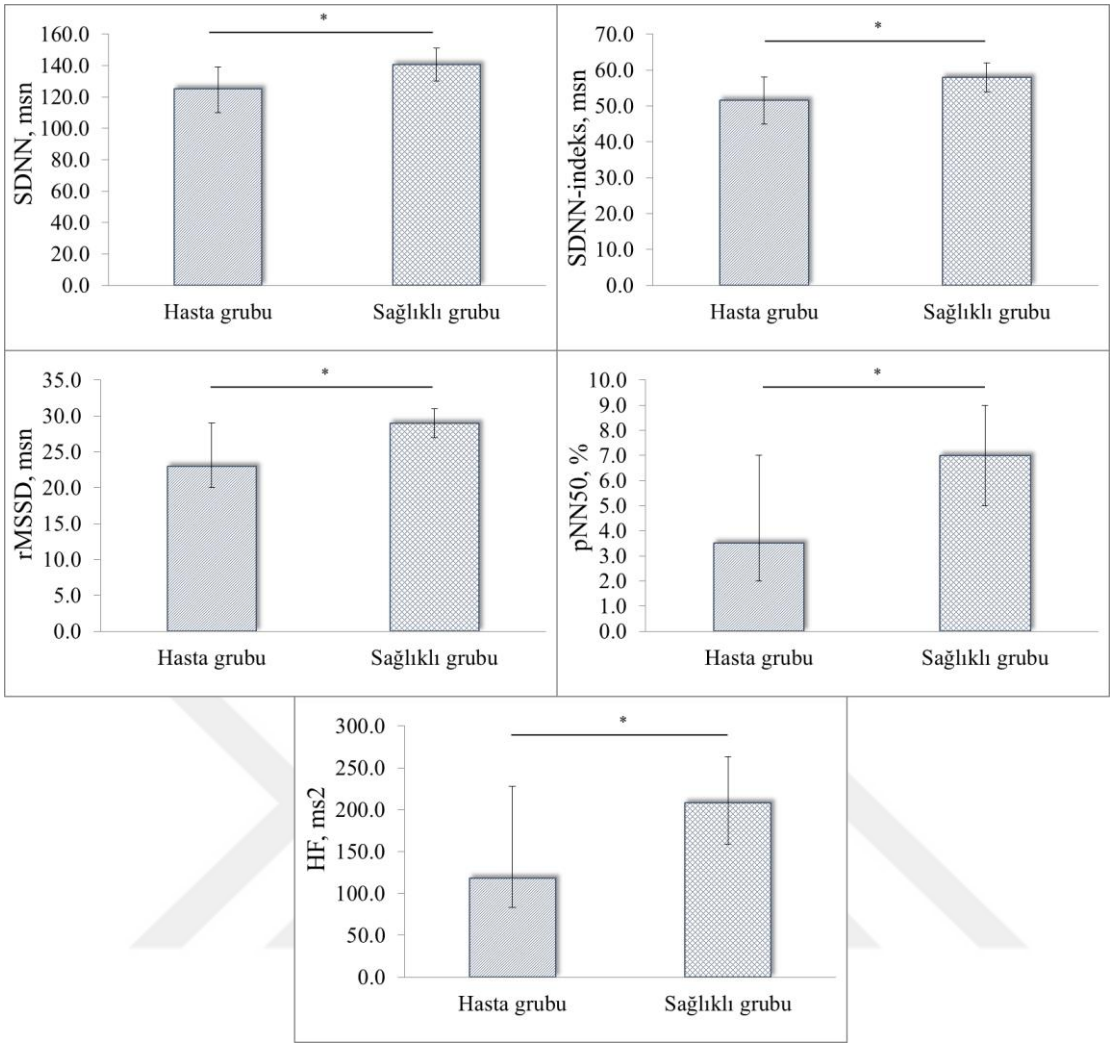
1,38, p=0,168; t=0,63, p=0,527; Z=-0,20, p=0,841; Z=-0,56, p=0,578; Z=-0,70, p=0,481). İki çalışma grubundan elde edilen TTE bulgularına Tablo 7'de yer verildi.

Tablo 8. Hasta ve sağlıklı grupta 24 saatlik EKG holter sonuçları

	Hasta grubu (n=42)	**Sağlıklı grubu** (n=102)	**t / Z**	**p**
SDNN, msn	125 (105,25-149,25)	140,5 (110,75-172)	-2,00	**0,046**
SDNN-indeks	51,5 (41,75-60,75)	58 (48-69,5)	-2,16	**0,031**
rMSSD, msn	23 (18,5-34)	29 (23-38)	-2,34	**0,019**
pNN50, %	3,5 (1,75-10)	7 (4-13)	-2,50	**0,013**
HF	118 (62,13-290)	208,5 (115,5-346,75)	-2,14	**0,032**
LF	447,5 (263,5-637,75)	522,5 (333,75-747,75)	-1,83	0,067
LF/HF	2,91 (1,7-4,55)	2,32 (1,55-4,15)	-0,81	0,414
VLF	881,88±319,35	1008,76±415,95	1,77	0,079*
T0ǂ	-2,5 (-1,63-{-3,57})	-2,95 (-1,56-{-4,88})	-0,60	0,546
TSǂ	14,8 (8,59-26,7)	13,67 (8,59-22,19)	-0,47	0,641

HF; high frequency, LF; low frequency, pNN50; percentage of differences between adjacent NN intervals >50 msn, rMSSD; root mean square of the successive differences, SDANN; standard deviation of 5 min averaged NN intervals, SDNN; standard deviation of all NN intervals, TO; turbulence onset, TS; turbulence slope, VLF; very-low frequency. Veriler medyan (25. - 75. yüzdelik) veya ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Mann-Whitney U test, *: Student t test. ǂ: Hasta grubu: n=19, Sağlıklı grubu: T0 n=41, TS n=43.

24 saatlik EKG holter sonuçları için yapılan incelemede, SDNN, SDNN-indeks, rMSSD, pNN50 ve HF değerlerinin hasta grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, Z=-2,00, p=0,046; Z=-2,16, p=0,031; Z=-2,34, p=0,019; Z=-2,50, p=0,013; Z=-2,14, p=0,032). Bu parametrelere ait medyan (%95 güven aralığı) değerler Şekil 4'te gösterilmektedir. Hasta ve sağlıklı gruplarında sırasıyla, medyan SDNN değeri 125 (105,25-149,25) ve 140,5 (110,75-172), medyan SDNN-indeks değeri 51,5 (41,75-60,75) ve 58 (48-69,5), medyan rMSSD değeri 23 (18,5-34) ve 29 (23-38), medyan pNN50 değeri 3,5 (1,75-10) ve 7 (4-13) ve medyan HF değeri 118 (62,13-290) ve 208,5 (115,5-346,75) olarak elde edildi. İki çalışma grubunun 24 saatlik EKG holter sonuçlarına ilişkin bulgulara Tablo 8'de yer verildi.



Şekil 4. SDNN, SDNN-indeks, rMSSD, pNN50 ve HF medyan değerleri (%95 güven aralığı)

NEFRİTİK SENDROM, NEFROTİK SENDROM SAĞLIKLI GRUPLARININ İNCELEMESİ

Tablo 9. Nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı grubunun genel özellikleri

	Nefritik sendrom grubu (n=16)	**Nefrotik sendrom grubu** (n=26)	**Sağlıklı grubu** (n=102)	**F / X^2**	**p**
Yaş, yıl	46,25±12,64	49,81±12,14	47,76±11,99	0,48	0,622*
Cinsiyet					
Kadın	6 (37,5)	7 (26,92)	35 (34,31)	0,65	0,723
Erkek	10 (62,5)	19 (73,08)	67 (65,69)		
Hipertansiyon					
Yok	9 (56,25)	13 (50)	69 (67,65)	3,15	0,207
Var	7 (43,75)	13 (50)	33 (32,35)		
Hiperlipidemi					
Yok	13 (81,25)	16 (61,54)	66 (64,71)	1,96	0,375
Var	3 (18,75)	10 (38,46)	36 (35,29)		

Yaş ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler n (%) olarak gösterildi. Pearson Ki-kare testi, *:Tek yönlü varyans analizi.

Nefritik sendrom grubunun ortalama yaşı 46,25±12,64 (min-maks: 19-63) ve %62,5 (n: 10)'i erkek, nefrotik sendrom grubunun ortalama yaşı 49,81±12,14 (min-maks: 25-70) ve %73,08 (n: 19)'i erkek, sağlıklı grubun ise ortalama yaşı 47,76±11,99 (min-maks: 19-71) ve %65,69 (n: 67)'u erkekti. Üç çalışma grubu yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikteydi (sırasıyla, F=0,48, p=0,622; X^2=0,65, p=0,723). Nefritik ve nefrotik sendrom grupları ile sağlıklı grubun genel özelliklerine ilişkin bulgulara Tablo 9'da yer verildi.

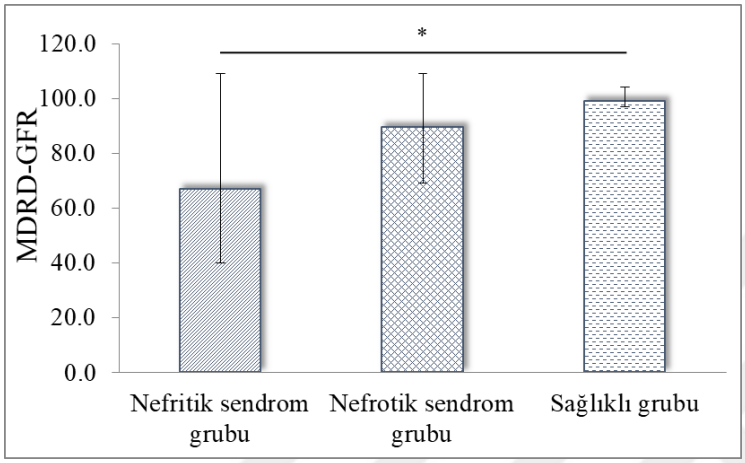
Tablo 10. Nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı gruplarından elde edilen laboratuvar değerleri

	Nefritik sendrom grubu (n=16)	**Nefrotik sendrom grubu** (n=26)	**Sağlıklı grubu** (n=102)	**F / X^2**	**p**
MDRD-GFR	67 (50-107,25)[b]	89,5 (65,6-113,5)[a,b]	99 (89-108,25)[a]	9,47	**0,009**
Üre, mg/dL	62,5 (33,5-76,75)[a]	37,5 (27-57)[a]	29 (24-34,25)[b]	26,59	**<0,001**
Kreatinin, mg/dL	1,38 (0,83-2,02)[a]	0,91 (0,79-1,33)[a]	0,8 (0,69-0,9)[b]	23,75	**<0,001**
Ürik asit, mg/dL	6 (5,13-7,25)[a]	6,2 (5,13-7,05)[a]	5 (3,9-5,6)[b]	22,11	**<0,001**
AKŞ, mg/dL	95 (87,25-99,75)	98 (91,5-109)	98 (92-103)	2,02	0,365
Sodyum, mmol/L	140 (138-141,75)	140 (138-143)	140 (139-141)	0,22	0,896
Potasyum, mmol/L	4,56±0,42	4,57±0,45	4,41±0,33	2,92	0,057*
Klor, mmol/L	103,5 (102,2-105,7)	104 (102-105,25)	104 (102-106)	0,02	0,991
Total kalsiyum, mg/dL	9,45 (8,95-9,8)	9,5 (9,1-9,63)	9,5 (9,28-9,8)	1,97	0,374
Fosfor, mg/dL	3,77±0,51[a]	3,62±0,52[a,b]	3,38±0,54[b]	4,78	**0,010***
Magnezyum, mg/dL	2,1 (2-2,2)[a]	2 (1,8-2,03)[b]	2 (1,9-2,1)[a,b]	7,66	**0,022**
ALT, U/L	20 (15-32,25)	18 (14-28,5)	17 (13,75-25,25)	1,29	0,525
AST, U/L	21,5 (16-26,5)	19 (15,75-25,25)	20 (16-24)	0,24	0,885
Total protein, g/dL	6,55 (6,2-7,28)[b]	6,75 (6,3-7,1)[b]	7,2 (6,9-7,5)[a]	20,17	**<0,001**
Albumin, g/dL	4 (3,8-4,48)[b]	4,2 (3,68-4,33)[b]	4,4 (4,1-4,6)[a]	16,52	**<0,001**
CRP, mg/L	0,35 (0,2-1,48)[b]	0,38 (0,3-1,25)[b]	3 (1,3-4,7)[a]	38,38	**<0,001**
GGT, U/L	23 (19,25-40,5)[a]	21 (16,75-32,25)[a,b]	18 (14,75-24)[b]	6,64	**0,036**
HB, g/dL	13,95 (11,58-15,38)	14,3 (12,88-15,73)	14,45 (13,2-15,43)	1,66	0,435
HCT, %	40,5 (34,38-43,88)	42 (38,75-47)	42,5 (39,18-44,93)	2,30	0,317
NEU, 10^3/uL	4,2 (3,33-5,9)	4,2 (3,2-5,85)	4 (3,1-5,4)	0,83	0,661
LEU, 10^3/uL	1,95 (1,63-2,53)	2,45 (1,98-2,8)	2,1 (1,7-2,7)	2,12	0,346
Total kolesterol, mg/dL	217±59,35[a,b]	219,31±47,7[a]	195,90±38,04[b]	4,17	**0,017***
HDL, mg/dL	48 (39,75-68)	50,5 (42,75-65)	50 (42-62)	0,16	0,924
LDL, mg/dL	143,19±39,96[a,b]	142,81±36,79[a]	126,36±32,28[b]	3,54	**0,032***
TG, mg/dL	145,5 (58,5-291,5)	168 (99,5-216)	130,5 (92,75-183,2)	2,20	0,332
TSH, uIU/mL	1,45 (0,66-2,53)	1,95 (1,15-3,6)	1,66 (1,17-2,35)	2,81	0,246

ALT; alanin transferaz, AST; asetil transferaz, CRP; C-reaktif protein, GGT; gama-glutamil transferaz, HB; hemoglobin, HCT; hemotokrit, HDL; high-density lipoprotein, LEU; lenfosit, LDL; low-density lipoprotein, MDRD-GFR; Modification of Diet in Renal Disease-Glomerular Filtration Rate, NEU; nötrofil, TG; trigliserit, TSH; tiroid stimülan hormon. Veriler medyan (25. - 75. yüzdelik) veya ortalama ± standart sapma olarak . Kruskal Wallis testi (Post-Hoc: Dunn testi), *: Tek yönlü varyans analizi (Post-Hoc: Tukey HSD veya Fisher's LSD test),

[a,b,c]: aynı harfler gruplar arasında anlamlı farkın olmadığını; p>0,05, farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkın olduğunu ifade etmektedir; p<0,05.

Nefritik sendrom grubunda MDRD-GFR değeri anlamlı derecede düşüktü (X^2=9,47, p=0,009). Nefritik sendrom grubunda 67 (50-107,25) olan MDRD-GFR medyan değeri, nefrotik sendrom grubunda 89,5 (65,6-113,5) sağlıklı grupta 99 (89-108,25) olarak elde edildi. Şekil 5'te MDRD-GFR medyan (%95 güven aralığı) değerleri gösterilmektedir.



Şekil 5. MDRD-GFR medyan değerleri (%95 Güven aralığı)

Üre, kreatinin ve ürik asit nefritik ve nefrotik sendrom gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla, X^2=26,59; X^2=23,75; X^2=22,11, p<0,001). Nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı grupta sırasıyla; medyan üre değeri 62,5 (33,5-76,75) mg/dL, 37,5 (27-57) mg/dL ve 29 (24-34,25) mg/dL, medyan kreatinin değeri 1,38 (0,83-2,02) mg/dL, 0,91 (0,79-1,33) mg/dL ve 0,8 (0,69-0,9) mg/dL, medyan ürik asit değeri 6 (5,13-7,25) mg/dL, 6,2 (5,13-7,05) mg/dL ve 5 (3,9-5,6) mg/dL olarak elde edildi.

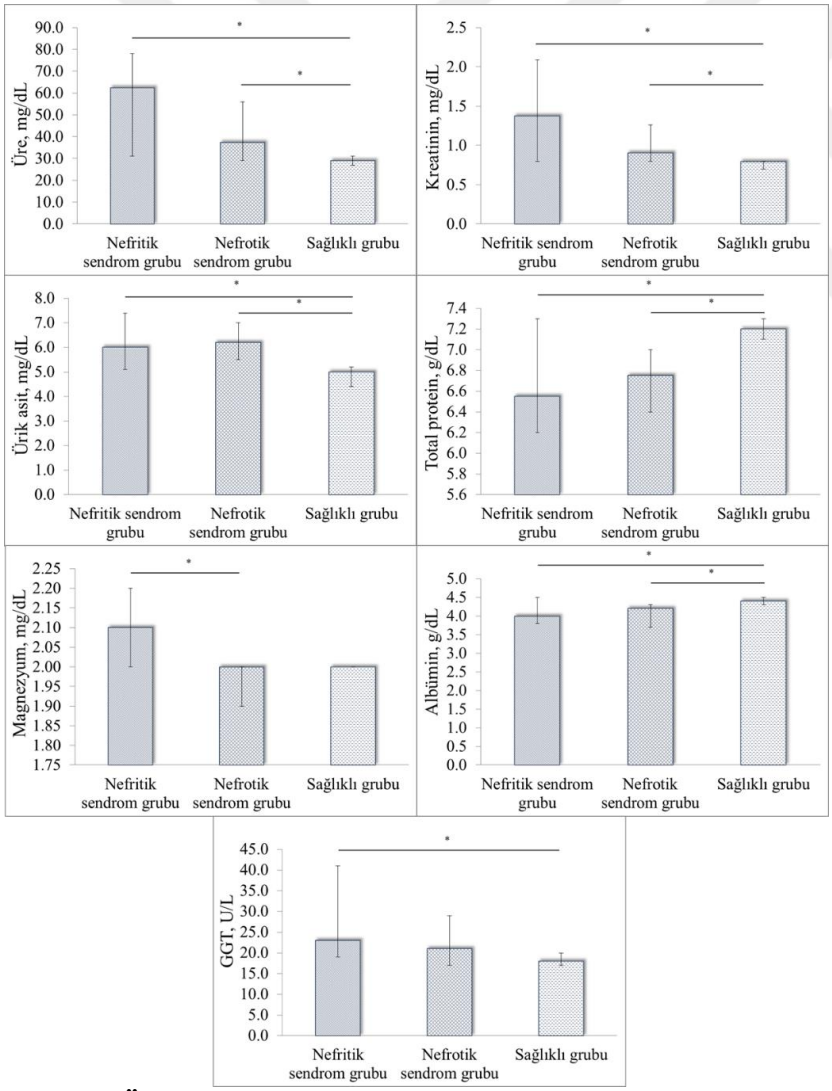
Fosfor nefritik sendrom grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (F=4,78, p=0,010). Ortalama fosfor değeri nefritik sendrom grubunda 3,77±0,51 mg/dL, nefrotik sendrom grubunda 3,62±0,52 mg/dL ve sağlıklı grupta 3,38±0,54 mg/dL idi. Magnezyum değerleri incelendiğinde, nefritik sendrom grubunda nefrotik sendrom grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi (X^2=7,66, p=0,022). Medyan magnezyum değeri nefritik sendrom grubunda 2,1 (2-2,2) mg/dL, nefrotik sendrom grubunda 2 (1,8-2,03) mg/dL ve sağlıklı grupta 2 (1,9-2,1) mg/dL olarak elde edildi.

Total protein ve albümin değerlerinin nefritik ve nefrotik sendrom gruplarında sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, X^2=20,17; X^2=16,52, p<0,001). Nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı grupta sırasıyla; medyan total protein değeri 6,55 (6,2-7,28) g/dL, 6,75 (6,3-7,1) g/dL ve 7,2 (6,9-7,5) g/dL; medyan albümin değeri 4 (3,8-4,48) g/dL,

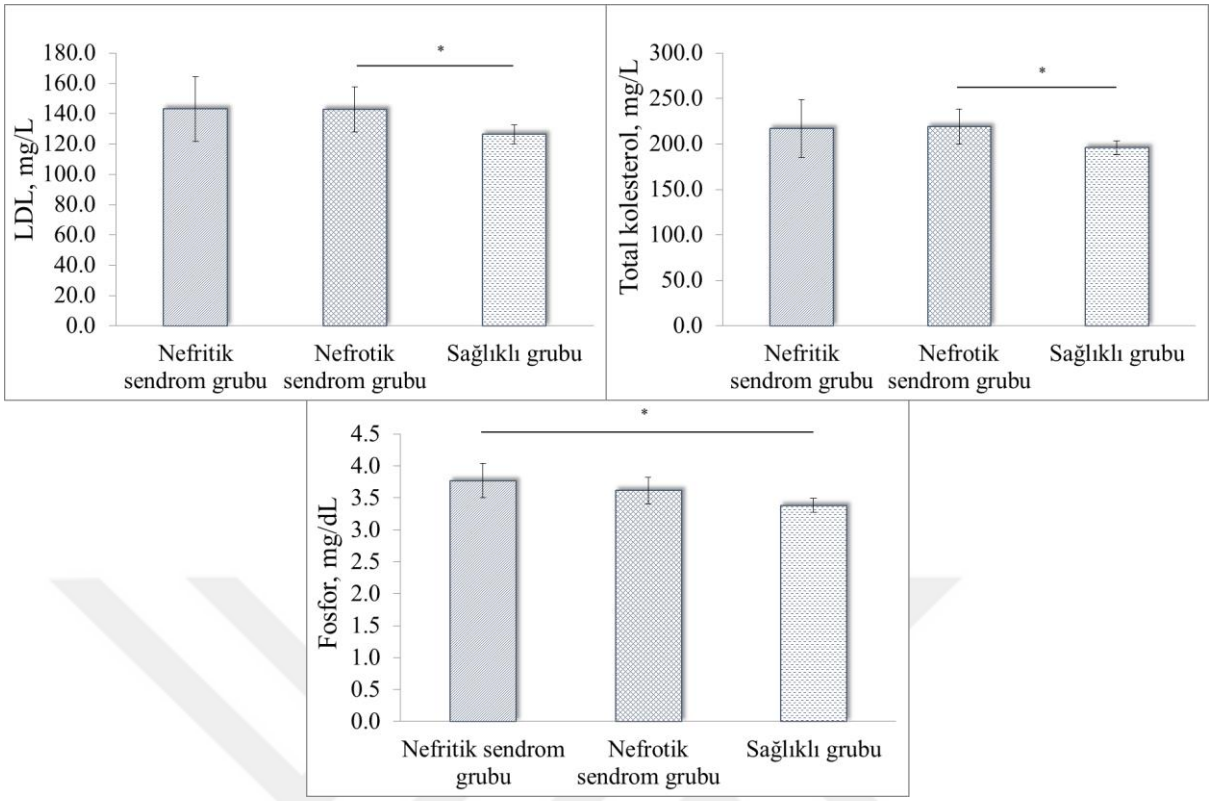
4,2 (3,68-4,33) g/dL ve 4,4 (4,1-4,6) g/dL idi. GGT ise sadece nefritik sendrom grubunda sağlıklı gruptan daha yüksekti (X^2=6,64, p=0,036). Medyan GGT değeri nefritik sendrom grubunda 23 (19,25-40,5) U/L, nefrotik sendrom grubunda 21 (16,75-32,25) U/L, sağlıklı grupta ise 18 (14,75-24) U/L olarak elde edildi.

Total kolesterol ve LDL değerleri nefrotik sendrom grubunda sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, F=4,17, p=0,0017; F=3,54, p=0,032). Ortalama total kolesterol değerleri nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı gruplarında sırasıyla; 217±59,35 mg/dL, 219,31±47,7 mg/dL ve 195,90±38,04 mg/dL; ortalama LDL değerleri ise 143,19±39,96 mg/dL, 142,81±36,79 mg/dL ve 126,36±32,28 mg/dL idi.

Nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı bireylerin laboratuvar değerlerine ilişkin bulgulara Tablo 10'da yer verildi.



Şekil 6. Üre, kreatinin, ürik asit, total protein, magnezyum, albümin ve GGT medyan değerleri (%95 güven aralığı)



Şekil 7. Total kolesterol, LDL ve fosfor ortalama değerleri (%95 güven aralığı)

Üç grup arasında anlamlı derecede farkı tespit edilen parametrelerin %95 güven aralığı ile birlikte tanımlayıcı istatistikleri Şekil 6 ve Şekil 7'da gösterildi.

Tablo 11. Nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı gruplarında TTE bulguları

	Nefritik sendrom grubu (n=16)	**Nefrotik sendrom grubu** (n=26)	**Sağlıklı grubu** (n=102)	**F / X^2**	**p**
SoVEF	64,5 (62-66)	64,5 (60,75-68)	63 (60-66)	1,91	0,385
SoVDSÇ	48,06±3,94	47,42±3,16	47,23±3,92	0,34	0,712*
SoVSSÇ	30 (27,25-32,75)	29,5 (27-30,25)	30 (26-33)	0,41	0,813
İVS	10 (9-11)	10 (9-11,25)	10 (9-11)	0,61	0,738
ADK	10 (9-11)	10 (9-11)	10 (9-11)	0,51	0,776

ADK; arka duvar kalınlığı, İVS; intervenrriküler septum, SoVDSÇ; sol ventrikül diyasyol sonu çapı, SoVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SovSSÇ; sol ventrikül sistol sonu çapı. Veriler medyan (25. - 75. yüzdelik) veya ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Kruskal Wallis testi, *: Tek yönlü varyans analizi.

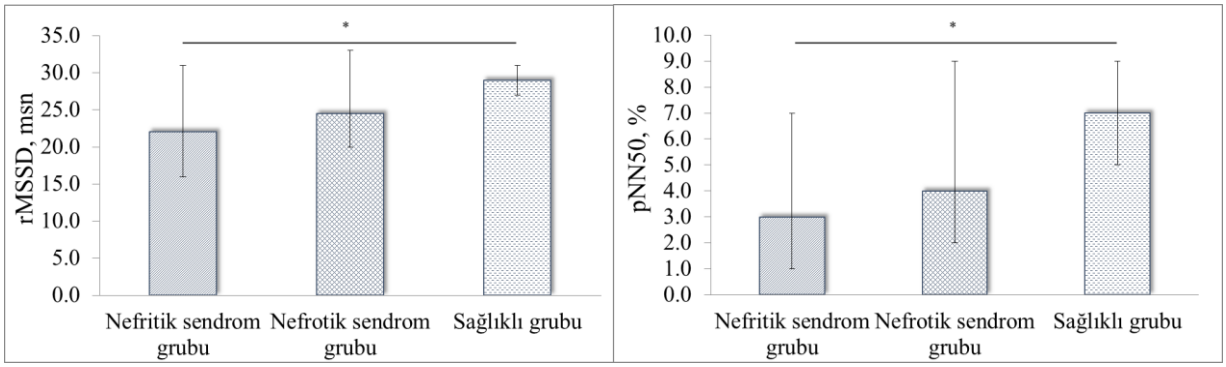
Nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı grupları arasında yapılan karşılaştırmada, TTE'de ölçülen SoVEF, SoVDSÇ, SoVSSÇ, İVS ve ADK değerlerinin anlamlı derecede farklı olmadığı görüldü (sırasıyla, X^2=1,91, p=0,385; F=0,34, p=0,712; X^2=0,41, p=0,813; X^2=0,61, p=0,738; X^2=0,51, p=0,776). Üç çalışma grubundan elde edilen TTE bulgularına Tablo 11'de yer verildi.

Çalışma gruplarından elde edilen 24 saatlik EKG holter sonuçlarının incelemesinde, rMSSD ve pNN50 değerlerinin nefritik sendrom grubunda sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla, X^2=6,02, p=0,049; X^2=6,88, p=0,032). rMSSD ve pNN50 medyan değerleri (%95 güven aralığı) Şekil 8'de gösterilmektedir. rMSSD medyan değeri nefritik sendrom grubunda 22 (16,75-30,25), nefrotik sendrom grubunda 24,5 (18,5-38,25) ve sağlıklı grupta 29 (23-38) olarak bulundu. pNN50 için medyan değerler bu gruplarda sırasıyla; 3 (1-7), 4 (2-13,25) ve 7 (4-13) olarak elde edildi. Nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı gruplarından elde edilen tüm 24 saatlik EKG holter sonuçlarına ilişkin bulgulara Tablo 12'de yer verildi.

Tablo 12. Nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı grubunda 24 saatlik EKG holter sonuçları

	Nefritik sendrom grubu (n=16)	**Nefrotik sendrom grubu** (n=26)	**Sağlıklı grubu** (n=102)	**F / X^2**	**p**
SDNN, msn	127,5 (99,25-141,5)	124 (107,5-155,25)	140,5 (110,75-172)	4,04	0,133
SDNN-indeks	50,5 (38,75-58,75)	52 (44,25-68,5)	58 (48-69,5)	5,41	0,067
rMSSD, msn	22 (16,75-30,25)[b]	24,5 (18,5-38,25)[a,b]	29 (23-38)[a]	6,02	**0,049**
pNN50, %	3 (1-7)[b]	4 (2-13,25)[a,b]	7 (4-13)[a]	6,88	**0,032**
HF	118 (58-264,73)	118 (64,38-345)	208,5 (115,5-346,75)	5,00	0,082
LF	341 (211,23-620,5)	490 (372-670,75)	522,5 (333,75-747,75)	5,68	0,059
LF/HF	2,68 (1,54-3,92)	3,09 (1,9-4,76)	2,32 (1,55-4,15)	1,45	0,485
VLF	797,19±290,75	934±330,33	1008,76±415,95	2,18	0,117*
T0[↓]	-3,19 (-1,66-{-8,75})	-2,1 (-1,57-{-2,65})	-2,95 (-1,56-{-4,88})	4,31	0,116
TS[↓]	16,55 (11,69-36,3)	13,8 (8,2-19,35)	13,67 (8,59-22,19)	1,71	0,426

HF; high frequency, LF; low frequency, pNN50; percentage of differences between adjacent NN intervals >50 msn, rMSSD; root mean square of the successive differences, SDANN; standard deviation of 5 min averaged NN intervals, SDNN; standard deviation of all NN intervals, TO; turbulence onset, TS; turbulence slope, VLF; very-low frequency. Veriler medyan (25. - 75. yüzdelik) veya ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Kruskal Wallis testi (Post-Hoc: Dunn testi), *: Tek yönlü varyans analizi, [a,b,c]: aynı harfler gruplar arasında anlamlı farkın olmadığını; p>0,05, farklı harfler gruplar arasında anlamlı farkın olduğunu ifade etmektedir; p<0,05. [↓]: Nefritik sendrom grubu: n=10, Nefrotik sendrom grubu: n=9, Sağlıklı grubu: T0 n=41, TS n=43.



Şekil 8. rMSSD ve pNN50 medyan değerleri (%95 Güven aralığı)

HASTALARDA KAPLAN MEİER YÖNTEMİ İLE İNCELEME

Yalnızca hastalardan elde edilen 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri verisi incelendi. 24 saatlik idrarda albümin hastaların %23,8 (n: 10)'inde normal/hafif derecede (<30 mg/gün), %21,4 (n: 9)'ünde orta derecede (30-300 mg/gün) ve 54,8 (n: 23)'inde ileri derecedeydi.

SDNN 141 msn (n, %: <141 msn için 30, %71,4) ve rMSSD 27 msn (n, %: <27 msn için 26, %61,9) kesim noktalarına göre bölünerek iki gruptan oluşan kategorik verilere dönüştürüldü. Hastaların 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri miktarına göre SDNN ve rMSSD'nin normal seviyelerde seyretme; bir başka deyişle riskli seviyelere düşmeme süreleri karşılaştırıldı.

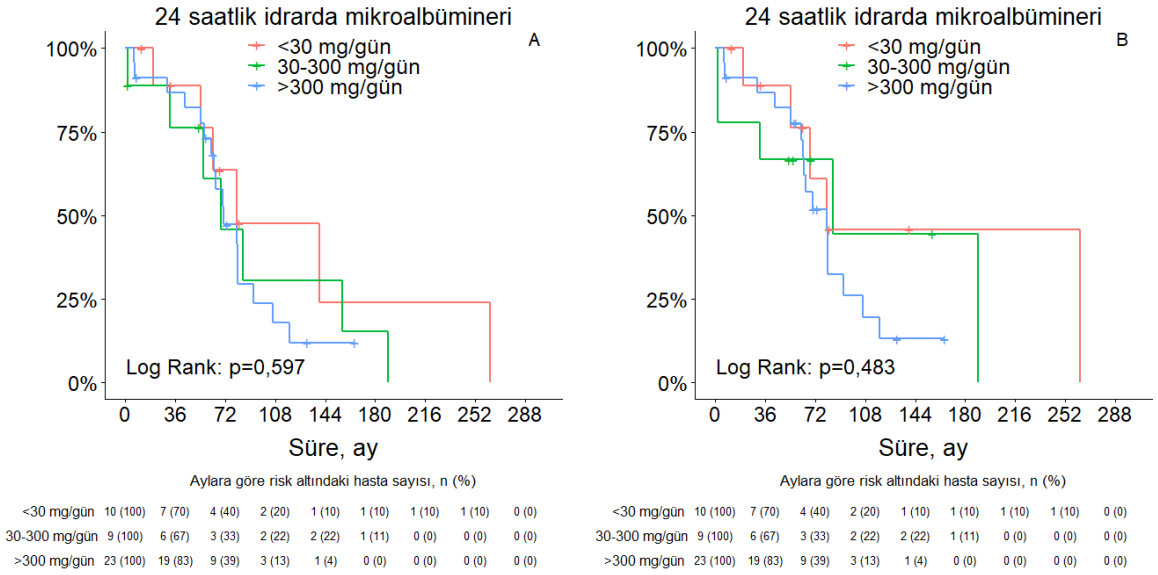
Yapılan incelemede, SDNN 141 msn noktasının altına düşmeme süresi açısından 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (Log Rank X^2= 1,03, p=0,597). Mikroalbüminüri gruplarına göre medyan süreler 80 (%95 GA: 8,8-151,1) ay, 69 (%95 GA: 33,7-104,3) ay ve 71 (%95 GA: 51-91) aydı. Benzer şekilde rMSSD 27 msn noktasının altına düşmeme süresi açısından 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Log Rank X^2= 1,45, p=0,483). Mikroalbüminüri gruplarına göre rMSSD için medyan süreler 80 (%95 GA: 0-198,5) ay, 85 (%95 GA: 0-182,9) ay ve 80 (%95 GA: 65,4-94,6) aydı (Tablo 13).

Tablo 13. 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri gruplarında glomerülonefrit süresinin incelemesi

		24 saatlik idrarda mikroalbüminüri				
	Total	**<30 mg/gün**	**30-300 mg/gün**	**>300 mg/gün**	**Mantel Cox Log rank, X^2**	**p**
Hasta sayısı, n (%)	42 (100)	10 (23,8)	9 (21,4)	23 (54,8)		
SDNN						
SDNN <141 msn, n (%)	30 (71,4)	6 (60,0)	7 (77,8)	17 (73,9)		
Medyan süre (%95 GA), ay	80 (65,8-92,2)	80 (8,8-151,1)	69 (33,7-104,3)	71 (51-91)	1,03	0,597
rMSSD						
rMSSD <27 msn, n (%)	26 (61,9)	5 (50)	5 (55,6)	16 (69,6)		
Medyan süre, ay	80 (67,3-92,6)	80 (0-198,5)	85 (0-182,9)	80 (65,4-94,6)	1,45	0,483

GA: Güven aralığı, rMSSD; root mean square of the successive differences, SDNN; standard deviation of all NN intervals.

Şekil 9'da 24 saatlik idrarda <30 mg/gün, 30-300 mg/gün ve >300 mg/gün mikroalbüminüri gruplarının SDNN ve rMSSD için glomerülonefrit sürelerine ilişkin Kaplan Meier eğrileri gösterilmektedir. Grafikte aynı zamanda her 36 ayda (3 yıl) bir risk altındaki hasta sayısı ve oranları yer almaktadır.



Şekil 9. 24 saatlik idrarda <30 mg/gün, 30-300 mg/gün ve >300 mg/gün mikroalbüminüri gruplarının A: SDNN (<141 msn) için, B: rMSSD (<27 msn) için Kaplan Meier eğrileri grafiği

TARTIŞMA

Erken evre kronik glomerülonefrit hastalarında kardiyak otonom fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla yaptığımız bu çalışmada, kardiyak mortalitenin önemli öngördürücü testlerinden olan KHD parametrelerinde hasta grubunda düşüş izlenmiştir. KHD'nin zaman parametrelerinden olan SDNN, SDNN indeks, rMSSD ve pNN50 ve ayrıca frekans paramerelerinden olan HF hasta grubunda sağlıklı gruba kıyasla istatiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir. Bu sonuçlar, diyabetik olmayan kronik glomerülonefrit hastalarında erken evrede dahi, sempatik aktivasyon ve vagal baskılanma ile karakterize otonom disfonksiyonun olduğunu göstermektedir. Sempatik baskınlık yönündeki otonom fonksiyon bozukluğunun AKÖ ile ilişkili olması nedeniyle bu sonuç, erken dönemde kardiyovasküler riski öngörerek hastalarda uygun müdahale ve tedavi açısından büyük önem arz etmektedir.

Renal hastalıklarda KVO'ların mortalitede büyük bir paya sahip olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Öyle ki, hiperkreatininemisi olan hastalarda ölüm sebebi renal nedenlerden çok kardiyovasküler nedenlere bağlanmıştır (22). Daha sonra bu hastalarda KVO riskinde artışın gerçekten KBH'a mı, yoksa sıklıkla birlikte görüldüğü hipertansiyon ve diyabete mi bağlı olduğu sorusu gündeme gelmiştir. Buna yönelik yapılan çalışmalarda KBH'ın diyabet, hipertansiyon gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak tek başına bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu ve proteinüri varlığında bu riskin arttığı izlenmiştir (71). KBH ve KVO arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar daha çok SDBY olan popülasyonda yapılmıştır (72). Hemodiyaliz alan KBH hastalarında, ateroskleroz ve kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu uzun süredir bilinmektedir (73). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar erken evre KBH hastalarında da kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğunu göstermektedir (74).

Tarih boyunca KBH'da yüksek kardiyovasküler risk varlığı, endotel disfonksiyonu, inflamasyon, üremik toksinler gibi faktörlerin tetiklediği aterosklerozun komplikasyonlarına bağlanmıştır (73, 75). Ancak kardiyovasküler ölümlerin önemli bir oranı doğrudan AMI, inme ve kalp yetmezliği ile açıklanamamaktadır ve bu da farklı süreçlerin işin içinde olduğunu düşündürmektedir (76). Son yıllarda yapılan çalışmalarda renal disfonksiyon, ani kardiyak ölüm (AKÖ) için diğer etkenlerden bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Goldenberg ve ark.'nın yaptığı iskemik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda renal fonksiyon ve AKÖ riskinin değerlendirildiği çalışmada, GFH'da her 10 ml/dk/1.73 m2'lik düşüşün AKÖ riskini %17 oranında arttırdığı izlenmiştir (77). Daha sonra koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olmayan popülasyonda yapılan çalışmalarda da renal fonksiyon bozukluğu ve AKÖ arasında bağımsız bir ilişki olduğu görülmüştür (78). Ayrıca, bu çalışmaların daha ayrıntılı bir analizi ile GFH>60 ml/dk/1.73 m^2 olan alt grup değerlendirilmesinde, renal fonksiyonlardaki hafif azalmanın dahi yaşlılar gibi duyarlı popülasyonda AKÖ riskini arttırdığı izlenmiştir (79). Kalbin yapısal ve elektrofizyolojik yeniden şekillenmesi, vasküler kalsifikasyon ve fibrozis, otonomik düzensizlik, hacim değişiklikleri ve elektrolitler, KBH'lı hastalardaki AKÖ'ye yatkınlığı açıklayan mekanizmalardır (80). Aynı zamanda KBH hastalarında artmış sempatik aktivite, adrenerjik aktiviteye duyarlı tetik noktalarını indükleyerek AKÖ için önemli bir zemin oluşturur (81). Proteinüri ve GFH düşüşünün diğer risk faktörlerinden ve birbirinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite için birer risk faktörü olduğu bilinmektedir (3). Kronik glomerülonefrit de GFH düşüşü, proteinüri ve hematüri ile seyredebilen kronik bir böbrek hastalığı olması nedeniyle kardiyovasküler mortalite ve ani kardiyak ölüm için artmış risk grubunda değerlendirilmektedir.

Ani kardiyak ölümün, önceden var olan bir substrat ile geçici tetikleyici bir olayın etkileşiminden ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu duruma üç faktörün kombinasyonunun sebep olduğu ventriküler aritmi yol açmaktadır; 1. Aritmojenik substrat (sol ventrikül disfonksiyonu, ileti bozukluğu vs.), 2. Aritmojenik tetiklenme (ventriküler ektopik aktivite), 3. Otonomik tonustaki dalgalanmalar (82). Aritmojenik substratı tanımlamada koroner anjiyografi, ekokardiyografi, radyonüklid ventrikülografi ve sinyal ortalamalı EKG; aritmojenik tetiklenmeyi araştırmak için ise EKG holterden yararlanılmaktadır. Otonom tonustaki dalgalanmaları saptamak ise daha güçtür. Bu alanda en sık kullanılan test KHD (40) iken KHT ise oldukça umut verici görünmektedir.

Kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı, sinüs düğümü üzerinde OSS modülasyonunu kardiyak ritm verileriyle analiz eden non-invaziv iki testtir. KHD kısa

(solunum vs.) ve uzun (sirkadyen ritm vs.) vadeli çeşitli faktörlerin nöral modülatör mekanizma ile sinüs düğümüne etkisini incelerken, KHT elektriksel bir uyaran tarafından bozulan sinüzal ritme, sinüs nodu üstündeki otonom modülatör yanıtı analiz eden bir fizyolojik uyaran-cevap testidir. Otonom fonksiyonların bu iki farklı inceleme alanı nedeniyle tamamlayıcı testler olarak kabul edilebilirler. Her iki metodolojiyi tanımlayan parametrelerdeki varyasyonların belirlenmesinde nöral ve nöral olmayan faktörlerin büyük rol oynamasının muhtemel olduğunu düşünürsek, her ikisinin de risk belirleme özelliklerinden faydalanmak için bir arada kullanılmalarının tek kullanılmalarına göre daha faydalı olduğu sonucunu çıkarabiliriz (58).

Glomerülonefrit hastalarında KVO ile ilgili çok fazla çalışma mevcut değildir. KHD veya KHT ile otonom fonksiyonların değerlendirilmesi ile ilgili ise sayılı, küçük ölçekli yayın dışında bildiri yapılmamıştır. KBH'da otonom fonksiyonların değerlendirilmesi genellikle, AKÖ riski çok daha yüksek olan hemodiyaliz hastalarında yapılmıştır. Daha öncesinde hemodiyaliz hastalarında sempatovagal dengesizliği yansıtan azalmış KHD gösterilmesine rağmen, azalmış KHD'nin hemodiyaliz hastalarında mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu ilk olarak 2009'da Oikawa ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada net olarak gösterilmiştir (83). Daha sonra 2011'de Chandra ve ark., diyaliz dışı evre 3-5 KBH popülasyonunda azalmış KHD'nin daha yüksek KVO ile ilişkili olduğunu göstermiştir (84). Barorefleks duyarlılığının bir belirteci olan KHT ise 2020'de Braunisch ve ark. tarafından hemodiyaliz hastalarında araştırılmış, bu popülasyonda KHT'nin kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu saptanmıştır (85). Biz bu çalışma ile, KBH sınıflamasında erken evre olan kronik glomerülonefrit hastalarındaki otonom fonksiyonları değerlendirerek, kardiyovasküler mortalite için öngördürücü bir belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırdık.

Çalışmamızda renal biyopsi ile tanısı koyulmuş 14'ü fokal segmental glomerüloskleroz, 9'u membranöz glomerülonefrit, 3'ü minimal değişiklik hastalığı olmak üzere 26 nefrotik sendromlu hasta; 9'u immünglobulin A nefropatisi, 5'i vaskülitik nefropati, 2'si Lupus nefriti olmak üzere 16 nefritik sendromlu hasta bulunmaktadır. Vaskülitik nefropati ve Lupus nefriti olan hastalar çalışmaya alınmadan önce detaylı kardiyovasküler muayeneden geçirilmiş ve herhangi patoloji saptanmamıştır. Hasta ve sağlıklı grup arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı açısından herhangi bir farklılık yoktur. Yine ekokardiyografik verilerde SoVEF, sol ventrikül çapları ve duvar kalınlıkları arasında sağlıklı ve hasta grubunda farklılık izlenmemiştir. Çalışmada tüm hastalarda GFH >30 ml/dk/1.73 m^2 olması (13 hasta evre 3, 12 hasta evre 2, 17 hasta evre 1 KBH) nedeniyle bu çalışma bir erken evre KBH çalışmasıdır. Ancak ortalama GFH değeri, hasta grubunda 82,5, sağlıklı grupta ise 99 ml/dk/1.73 m^2 ile istatiksel anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.006$). Yine KBH'lı bireylerde sıklıkla anormal

izlenen laboratuvar değerleri olan üre, kreatinin, ürik asit, potasyum ve fosfor, hasta grubunda istatiksel anlamlı olarak daha yüksek, total protein ve albümin ise daha düşük izlenmektedir. Bilindiği gibi, özellikle nefritik sendrom grubu olmak üzere glomerülonefrit hastalarında, kronik inflamasyon nedeniyle CRP (C-reactive protein) ve fibrinojen değerleri normal popülasyona göre daha yüksek görülmektedir (86). Ancak bizim çalışmamızda CRP'nin sağlıklı grupta daha yüksek olduğu izlenmekte olup, çalışmanın yapıldığı esnada CRP kitinin ve dolayısıyla normal değer aralığının değişmesi bu parametredeki beklenmedik sonucu açıklamaktadır. GGT, total kolesterol ve LDL hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlenmektedir.

Hastalar nefritik sendrom, nefrotik sendrom ve sağlıklı grubu olarak değerlendirildiğinde demografik özellikler ve ekokardiyografik bulgularda yine herhangi bir anlamlı farklılık izlenmemiştir. GFH değerinde nefritik sendrom grubunda sağlıklı gruba kıyasla istatiksel anlamlı derecede azalma mevcutken, nefrotik sendrom grubunda nefritik sendrom ve sağlıklı gruba kıyasla anlamlı farklılık izlenmemiştir. Üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin değerlerinde nefritik sendrom ve nefrotik sendrom gruplarında birbirleri arasında fark izlenmezken, her iki grupta da sağlıklı gruba kıyasla üre, kreatinin, ürik asit değerlerinde artma, total protein ve albümin değerlerinde azalma düzeyleri istatiksel anlamlı seviyeye ulaşmıştır. Fosfor nefritik sendrom grubunda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek izlenmiş, potasyumdaki anlamlı farklılık ortadan kalmıştır. Total kolesterol ve LDL, nefritik sendrom grubunda hem nefrotik sendrom hem de sağlıklı gruba kıyasla anlamlı farklılığa ulaşmazken, nefrotik sendrom grubunda sağlıklı gruba kıyasla istatiksel anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir.

Kalp hızı değişkenliği, otonom fonksiyonların ritm analizi ile sinüs nod seviyesinde değerlendirilebilmesini sağlar. KHD'nin zamansal parametrelerinden olan SDNN ve SDNN indeks, spektrum analizinin toplam kuvvetini yansıtması nedeniyle kalp hızına etki eden kısa süreli sempatik aktivite ve uzun süreli vagal tonustan etkilenir. Bu nedenle SDNN ve SDNN indeksde azalma olması sempatik ve parasempatik balansın bozulduğunu gösterir. Biz çalışmamızda kronik glomerülonefrit hastalarında, kontrol grubu bireylere göre SDNN ve SDNN indekste istatiksel olarak anlamlı azalma saptadık (sırasıyla p=0.046, p=0.031). Bu sonuç kronik glomerülonefrit hastalarında otonom fonksiyonların sempatik aktivasyon ve vagal inhibisyon lehine değiştiğini göstermektedir. Esposito ve ark.(87)'nın yaptığı çalışmada, nefrotik sendromu olmayan ve KBH'ın erken evrelerinde olan 21 primer glomerülonefritli hasta ve 20 sağlıklı birey, KHD'nin zamansal parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda SDNN ve SDANN istatiksel açıdan anlamlı düşük bulunmuş ve yazarlar bunu

sempatik hiperaktivasyon ile otonom disfonksiyon şeklinde yorumlamışlardır. Bu bağlamda bizim sonuçlarımız da SDNN bazında Esposito ve ark.'nın çalışmalarıyla örtüşmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda kalp hızına etki eden kısa ve uzun süreli değişkenleri yansıtan bir diğer parametre olan SDNN indeks de hasta grubunda anlamlı olarak düşük olmasıyla sempatik hiperaktivasyonu desteklemektedir. Hasta popülasyonunu nefrotik ve nefritik sendrom alt gruplarına ayırdığımızda, nefrotik sendrom olmayan kronik glomerülonefrit hastalarını değerlendiren Esposito ve ark.'nın çalışmalarıyla çelişecek şekilde, her iki grupta da sağlıklı gruba kıyasla SDNN ve SDNN indekste anlamlı farklılığın ortadan kalktığını gözledik. Bu sonuç, örneklem boyutunun küçülmesinin bir etkisi olabilir.

Kalp hızı değişkenliğinin zamansal parametrelerinden, ardışık RR intervalleri arasındaki varyasyondan hesaplanan rMSSD ve pNN50, kalp hızına etki eden faktörlerden bağımsız olarak vagal tonusun güçlü göstergeleridir (41). Bizim çalışmamızda rMSSD ve pNN50'nin ikisi de hasta grubunda düşük ve istatiksel olarak anlamlı izlendi (sırasıyla, p=0.019, p=0.013). Bu sonuçlar hasta grubunda parasempatik tonusun azaldığını göstermektedir. Nefrotik-nefritik sendrom alt gruplaması yapıldığında, rMSSD ve pNN50 her iki grupta da sağlıklı gruba oranla daha düşüktü, ancak nefritik sendrom grubunda bu değerler yine istatiksel anlamlılıkta iken, nefrotik sendrom grubunda bu durum ortadan kalkmıştır. Bu sonuç da yine örneklemin küçülmesine bağlı olarak düşünülebilir ancak nefritik sendrom grubunda daha az sayıda hasta varken istatiksel anlamlı farkın devam etmesi başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir. GFH ile otonomik fonksiyonlar arasındaki ilişki eğriseldir (88). Nefritik sendrom grubunda, nefrotik sendrom grubundan farklı olarak, sağlıklı gruba oranla GFH değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu dikkate alırsak, rMSSD ve pNN50 azalmasının GFH düşüklüğü ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ayrıca bilindiği gibi, yüksek LDL ve total kolesterol seviyeleri düşük KHD ile ilişkilidir (89). Çalışmamızda nefrotik sendrom grubunda, nefritik sendrom grubundan farklı olarak, LDL ve total kolesterolün sağlıklı gruba oranla istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olmasına rağmen nefrotik sendrom grubunda değil, nefritik sendrom grubunda rMSSD ve pNN50 değerlerinde sağlıklı gruba oranla istatiksel anlamlı derecede daha düşük değerler izlenmiştir. Bu nedenle KHD'ye ve özellikle pNN50 ve rMSSD parametrelerine hiperkolesterolemiden ziyade GFH düşüşünün daha etkili olduğu sonucunu çıkarabiliriz. Burada önemli bir diğer nokta, nefritik sendromun inflamasyon ve immun kompleks birikimleri ile seyreden bir hastalık olması (90) ve inflamasyon belirteçlerinin KHD parametreleri ile (özellikle pNN50) önemli düzeyde negatif korelasyona sahip olduğunun daha önceden gösterilmesidir (91). Bu nedenle nefritik sendrom hastalarındaki pNN50 ve rMSSD parametrelerinde istatiksel anlamlı farklılığın sebeplerinden

birinin de, bu hastalarda görülen inflamasyon olduğu düşünmekteyiz. Ancak ne yazık ki, CRP değerlendirmesiyle bunu nicel olarak gösteremedik.

Kalp hızı değişkenliğinin güç spektrum analizinde, düşük frekansı gösteren LF hem sempatik hem parasempatik aktiviteyle ilişkilidir. Kalp hızındaki yüksek frekanslı değişikliklerden sorumlu olan HF vagal tonusun göstergesidir. Son zamanlarda çalışmalarda sıklıkla kullanılan LF/HF oranı sempatovagal balansı yansıtmaktadır. Bu oranın artışı sempatik aktivitenin, azalması ise parasempatik aktivitenin baskın olması şeklinde yorumlanmaktadır (92). Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda sempatik aktivasyon ve parasempatik inhibisyonu yansıtacak şekilde LF ve HF'de azalma, LF/HFde ise artma izlendi. HF için istatiksel anlamlı fark mevcuttu (p=0.032). Bu durumda hasta grubunda azalmış vagal tonustan söz edilebilir. Andoh ve ark.(93)'nın diyabeti olmayan KBH'ın erken evrelerindeki nefrotik sendrom tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, uyku kan basıncı düşüklüğü ile mikroalbüminüri arasındaki etyoloji/komplikasyon ilişkisi ve otonom fonksiyonlar incelenmiştir. 21 hasta ve 24 sağlıklı bireyin alındığı çalışmada, hastalarda uyku kan basıncının kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bunun serum albümin konsantrasyonu (SAK) ve idrar protein atılımı ile korele olduğu gözlenmiştir. Daha önceki çalışmalar, uyku kan basıncı düşüşünde, sempatik geri çekilmenin rolü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle aynı çalışmada KHD'nin güç spektral analizi de yapılmış, HF ve LF/HF oranları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Yazarlar nefrotik sendromlu hastalarda uyku kan basıncında düşüş olmaması durumunu, hastalarda KHD incelemesinde otonom disfonksiyon izlenmemesi nedeniyle direkt sempatik etkiye bağlamasa da, hasta grubunda uyku durumunda daha yüksek kalp hızı olması nedeniyle sempatik aktivitenin rolü olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda kronik glomerülonefritli hastaların geneline baktığımızda, bu hastalarda vagal tonusun azaldığı ve balansın sempatik aktivasyon yönüne kaydığı izlenmiştir. Ancak Andoh ve ark.'nın çalışma popülasyonu ile karşılaştıracak şekilde hasta grubu nefrotik-nefritik sendrom alt gruplarına ayrıldığında, HF'deki istatiksel anlamlılığın her iki grupta da ortadan kalktığı görüldü. Nefrotik sendrom bazında bulgularımız Andoh ve ark.'nın bulgularıyla örtüşmektedir. Ancak örneklem boyutunun artması ile HF değerinin, SDNN ve SDNN indeksteki gibi, anlamlı farklılığa ulaşması önemli bir ayrıntıdır. Bu nedenle net sonuçlar için, bu çalışmaların daha geniş popülasyonlarda yapılmasına ihtiyaç vardır. KHD parametrelerinin genel sonucuna baktığımızda ise, KBH'ın erken evrelerindeki kronik glomerülonefrit hastalarında sempatik aktivasyon ile karakterize otonom disfonksiyon varlığını ve bunun uyku kan basıncında düşüş olmaması gibi hemodinamik bozukluklara sebep olabileceğini söyleyebiliriz. Ayrıca Andoh ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada SAK'ın üriner protein atılımı ile

negatif korelasyon içinde olduğu izlenmiş, bu nedenle SAK'ın nefrotik sendrom ciddiyetini göstermede bir vekil belirteç olarak kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda hem nefritik hem nefrotik sendrom alt gruplarının serum total protein ve albümin seviyeleri sağlıklı gruba kıyasla istatiksel olarak anlamlı derecede daha düşük izlenmesine rağmen, nefrotik sendrom grubunda KHD parametrelerinde sağlıklı gruba kıyasla anlamlı bir farklılık görülmezken, nefritik sendrom grubunda rMSSD ve pNN50 değerlerinde sağlıklı gruba oranla anlamlı derecede düşüş izlenmiştir. Sağlıklı gruba kıyasla nefrotik sendrom grubunda GFH değerinde istatiksel anlamlı fark yokken nefritik sendrom grubunda var olması göz önüne alınırsa bu sonuç, KHD'nin yine SAK'dan çok, GFH düşüşü ve kronik inflamasyon ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu noktada, daha nicel bir veri olan 24 saatlik idrarda proteinüri seviyesinin KHD parametreleri üzerindeki etkisini incelemek istedik. Hasta grubunda 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri seviyesine göre, SDNN ve rMSSD'de düşme meydana gelme süresini Kaplan Meier yöntemi ile analiz ettik. Bulgularımıza göre mikroalbüminüri seviyesi (hafif-orta-ileri), KHD parametrelerinde bozulma oluşturacak süre için anlamlı bir fark oluşturmamaktadır (SDNN için p=0.597, rMSSD için p=0.483). Ancak mikroalbüminüri seviyesi ile KHD ilişkisi değerlendirildiğinde, SDNN'de doğrusal bir ilişki izlenmemekte iken mikroalbüminüri seviyesi arttıkça rMSSD parametresinde düşme olan hasta sayısı artmaktadır. Bu da mikroalbüminüri düzeyinin, KBH hastalarında mortalite için bağımsız bir risk faktörü olan rMSSD (94) üzerindeki etkisini göstermektedir. Bu sonuçlarla, Andoh ve ark.'nın idrar protein atılımı ile gece kan basıncı düşüşü arasındaki ilişkiye ilave olarak biz de rMSSD'nin mikroalbüminüri seviyesi ile ilişkisini gösterdik.

Tüm bu bilgilerin ışığında, GFH düşüklüğünün KHD'ye etki eden en önemli parametrelerden olduğu sonucunu çıkarabiliriz. Öte yandan, her ne kadar nefritik sendrom grubunda istatiksel anlamlı sonuçlar elde etsek de, nefrotik sendrom grubunda da KHD parametrelerinde sağlıklı gruba kıyasla önemli düşüşler olduğunu ve daha büyük ölçekli çalışma yapıldığında anlamlı sonuçlar çıkabileceğini söyleyebiliriz.

Zaman ölçüm metodları ile frekans ölçüm metodları arasında güçlü korelasyon olduğu bilinmektedir. HF, rMSSD ve pNN50 ile; LF ve VLF, SDNN indeks ile yakından ilişkilidir (41). Bizim çalışmamızda da HF, rMSSD ve pNN50'nin üçünün de hasta grubunda istatiksel olarak anlamlı düşük olması, hasta grubundaki vagal tonusun azaldığı sonucunu güçlendirmektedir.

Sonuç olarak, KHD parametrelerinden SDNN, SDNN indeks, rMSSD, pNN50 ve HF parametreleri hasta grubunda istatiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu parametrelerin daha önceki çalışmalarda otonomik disfonksiyon ve mortalite ile ilişkisi göz önüne alındığında,

diyabeti olmayan ve KBH'ın erken evrelerindeki kronik glomerülonefrit hastalarında SDNN, SDNN indeks, rMSSD, pNN50 ve HF'nin kardiyovasküler otonomik disfonksiyon gelişimi prediktörü olarak kullanılabilecek güvenilir, pratik, non-invaziv testler olduğu ayrıca takip çalışmasında mortaliteye etkisinin araştırılabileceği sonucu çıkarılabilir.

Kalp hızı türbülansı analizi, VEA'ya otonom tonustaki yanıtların sinüs nod seviyesinde değerlendirilmesini sağlar ve barorefleks duyarlılığının iyi bir göstergesidir (7). Çalışmamızda hasta grubunda 19 bireyde (%45), sağlıklı grubunda ise 41 bireyde (%40) analiz için uygun VEA saptanmıştır. Bu VEA'ların analizinde hem türbülans başlangıcında hem de türbülans eğiminde hasta ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Bizim bulgularımıza göre mortalite prediktörü olarak kullanılabilecek KHT parametreleri, KBH'ın erken evrelerindeki kronik glomerülonefrit hastalarında risk belirlemede duyarlı bir parametre olarak gözükmemektedir. KHT için bu sonuçların saptanmasında, çalışmaya alınan bireylerin sadece %41'inde uygun VEA izlenmesi rol oynamış olabilir.

GFH ile KHD arasındaki ilişki tarihsel olarak karmaşıktır. GFH ile KHD parametreleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu bilinmektedir. Ancak bu durum azalmış GFH'nın mı KHD değerlerini düşürdüğü, yoksa KHD parametrelerinde düşüşün mü hemodinamik instabilite yaratarak GFH'yı olumsuz etkilediği sorusunu ortaya çıkarmıştır. 2018'de Thio ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, çalışma esnasında yeni KBH tanısı alan hastalarda KHD'de anlamlı bir farklılığa rastlanmazken, uzun süredir KBH olan hastalarda KHD'nin düştüğü izlenmiştir. Yazarlar bu durumu, KHD'nin nedensel bir faktörden ziyade KBH'ın bir komplikasyonu olduğu yönünde yorumlamıştır (95). Bizim çalışmamızda da patolojik olarak kanıtlanmış erken evre renal disfonksiyonu olan hastalarda KHD parametrelerinin sağlıklı popülasyondan anlamlı olarak daha düşük izlenmesi bu sonucu desteklemektedir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, KHT çalışmalarında sık görülen bir sorun olan, uygun VEA bulma zorluğu yaratan küçük örneklem boyutuydu. Ayrıca bu çalışma her ne kadar bu alandaki çalışmalara göre daha geniş popülasyonda yapılmış olsa da, kesin veriler için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, bu çalışma bir mortalite veya morbidite çalışması değildir. Bu nedenle kardiyak otonom fonksiyonları bozulmuş hastaların uzun dönem sonuçlarının ileride takip çalışma ile değerlendirilmesi planlanmaktadır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılan bu çalışmada, KBH'ın erken evresindeki kronik glomerülonefrit hastalarında kardiyak otonom fonksiyonlar araştırıldı.

Sonuç olarak;

1. Kronik glomerülonefrit hastalarında, otonom disfonksiyonun bir ölçütü olan KHD değerlerini hasta grubunda kontrol gruba kıyasla daha düşük bulduk.
2. Zaman ölçüm parametrelerinden total varyansı temsil eden SDNN ve SDNN indeks parametrelerini, baskınlanmış vagal aktivasyon ve artmış sempatik modülasyonu gösterir şekilde, hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptadık.
3. Zaman ölçüm parametrelerinden ardışık RR intervalleri ilişkisini değerlendirerek parasempatik tonus artışını yansıtan rMSSD ve pNN50 değerlerini, hasta grubunda sağlıklı gruba kıyasla istatiksel açıdan anlamlı düşük saptadık.
4. Nefrotik sendrom ve nefritik sendrom alt gruplaması yaptığımızda, vagal tonusta azalmayı gösterecek şekilde, nefritik sendrom grubunda sağlıklı gruba oranla rMSSD ve pNN50 değerlerini istatiksel anlamlı olarak daha düşük izledik.
5. Kalp hızı değişkenliğinin frekans ölçümlerinden hem sempatik hem parasempatik aktiviteyi yansıtan LF'yi, parasempatik aktiviteyi yansıtan HF'yi hasta grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük izledik. Vagal aktivitenin güçlü bir göstergesi olan HF'de istatiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu. Sempatovagal balansın değerlendirilmesini sağlayan LF/HF, sempatik aktivasyonu ve parasempatik

baskılanmayı gösterir şekilde hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak istatiksel açıdan anlamlı farklılığa ulaşmadı.

6. Kronik glomerülonefrit hastalarında, otonom disfonksiyonun başka bir değerlendirmesi olan KHT parametrelerinde, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlemedik. Bu sonuç nefrotik ve nefritik sendrom alt gruplaması yaptığımızda da değişmedi.
7. Kronik glomerülonefrit hastalarında 24 saatlik idrarda mikroalbüminüride artışın, KHD parametrelerinden SDNN ve rMSSD'de bozulma süresini hızlandırabileceğine yönelik yaptığımız Kaplan Meier analizinde anlamlı farklılığa ulaşmadık. Ancak mikroalbüminürinin ciddiyeti arttıkça, vagal tonusun inhibe olduğunu gösterir şekilde rMSSD'de azalma olan hasta sayısının arttığını gözlemledik.

ÖZET

Glomerülonefrit; inflamasyon, proteinüri, hematüri ve renal disfonksiyon ile seyredebilen, kronik bir böbrek hastalığıdır. Proteinüri, glomerüler filtrasyonda azalma ve inflamasyonun kardiyovasküler mortalite için birer risk faktörü olduğu göz önüne alındığında, kronik glomerülonefrit hastalarında normal popülasyondan daha yüksek kardiyovasküler risk öngörülmektedir. Ancak bununla ilgili çalışmalar çok sınırlı sayıdadır. Bu hasta grubunda, uygun tedavi ile kardiyovasküler komplikasyonları önleyebilmek için öncelikle risk sınıflandırmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, kronik böbrek hastalığının erken evresindeki kronik glomerülonefrit hastalarında kardiyak mortalitede önemli bir bileşen olan otonom fonksiyonların, kalp hızı değişkenliği ve kalp hızı türbülansı analizi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada GFH>30 ml/dk/1.73 m2 olan kronik glomerülonefritli 42 hasta ve 102 sağlıklı birey karşılaştırıldı. 24 saatlik EKG holter kaydındaki tüm NN aralıklarının standart sapması, ardışık NN intervallerinin farklarının karelerinin ortalamasının karekökü, ardışık NN intervalleri arasındaki fark 50 msn'den fazla olanların oranı, 5 dakikalık kayıtlardaki NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması ve kalp hızı değişkenliğinin spektral güç analizinde yüksek frekans değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gösterdi. Bu sonuçlar hasta grubunda otonom balansın parasempatik baskılanma ve sempatik aktivite yönünde değiştiğini göstermektedir. Hastalar nefrotik ve nefritik sendrom alt gruplarında incelendiğinde, nefritik sendrom grubunda vagal tonusta azalmayı gösterecek şekilde, ardışık NN intervallerinin farklarının karelerinin ortalamasının karekökü ve ardışık NN intervalleri arasında fark 50 msn'den fazla olanların oranı değerlerinde nefritik sendrom grubunda anlamlı olarak azalma izlendi.

Bu sonuçlar göstermektedir ki; kalp hızı değişkenliği parametreleri kronik böbrek hastalığının erken evresindeki kronik glomerülonefrit hastalarında otonom disfonksiyonu saptamada non-invaziv, kullanışlı ve güvenilir bir değerlendirmedir.

Anahtar kelimeler: glomerülonefrit, nefrotik sendrom, kardiyak otonom fonksiyon, kalp hızı değişkenliği, kalp hızı türbülansı

EVALUATION OF CARDIAC AUTONOMOUS FUNCTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

SUMMARY

Glomerulonephritis is a chronic kidney disease that can progress with inflammation, proteinuria, hematuria and renal dysfunction. Considering that proteinuria, decreased glomerular filtration and inflammation are risk factors for cardiovascular mortality, a higher cardiovascular risk is predicted in patients with chronic glomerulonephritis than in the normal population. However, studies on this are very limited. In this patient group, risk stratification is needed first in order to prevent cardiovascular complications with appropriate treatment. In this study, it was aimed to evaluate autonomic functions, which is an important component in cardiac mortality, in patients with chronic glomerulonephritis in the early stage of chronic kidney disease, by heart rate variability and heart rate turbulence analysis.

In this study, 42 patients with chronic glomerulonephritis with GFR>30 ml/min/1.73 m2 and 102 healthy individuals were compared. In the heart rate variability analysis of the 24-hour electrocardiographic holter, standard deviation of all normal sinus RR intervals, standard deviations of all normal sinus RR intervals for all 5 min segments, the root-mean-square of successive normal sinus RR interval difference, the percentage of successive normal sinus RR intervals >50 msn and the high frequency value in the power spectral analysis of heart rate variability showed a statistically significant decrease in the patient group compared to the control group. These results show that autonomic balance changes in the direction of decrease in parasympathetic tone and increase in sympathetic activation in the patient group. When the patients were analyzed in nephrotic and nephritic syndrome subgroups, a statistically significant

decrease was observed in the root-mean-square of successive normal sinus RR interval difference and the percentage of successive normal sinus RR intervals >50 msn in the nephritic syndrome group, indicating a decrease in vagal tone.

These results show that; heart rate variability is a non-invasive, useful and reliable assessment for detecting autonomic dysfunction in patients with chronic glomerulonephritis in the early stage of chronic kidney disease.

Keywords: glomerulonephritis, nephrotic syndrome, cardiac autonomic dysfunction, heart rate variability, heart rate turbulence

KAYNAKLAR

1. Couser WG. Glomerulonephritis. Lancet. 1999;353(9163):1509-15.

2. Öztürk S. Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaşı Raporu. 2019:29-35.

3. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int 2011;79(12):1341-52.

4. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Kidney Int 2021;100(4):1-276.

5. Bonow RO MD, Zipes DP, Libby P & Braunwald E. Braunwald's heart disease; A textbook of cardiovascular medicine: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 1949-50.

6. Verrier RL, Kirby DA. Sleep and Cardiac Arrhythmias a. Ann NY Acad Sci 1988;533(1):238-51.

7. Lin LY, Lai LP, Lin JL, Du CC, Shau WY, Chan HL, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13(5):427-31.

8. Ellis EN, Mauer SM, Sutherland DE, Steffes MW. Glomerular capillary morphology in normal humans. Lab Invest 1989;60(2):231-6.

9. Dickinson BL. Unraveling the immunopathogenesis of glomerular disease. Clin Immunol 2016;169:89-97.

10. Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. N Eng J Med 1998;339(13):888-99.

11. Süleymanlar G. Primer glomerüler hastalıklar. Nefroloji El Kitabı (3 rd ed) İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2000:168-97.

12. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. Lancet 2005;365(9473):1797-806.

13. Treatment of Primary Glomerulonephritis. Ponticelli C, Glassock RJ, editors: Oxford University Press; 2009 01 Nov 2012.

14. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. Missouri Med 2011;108(1):33.

15. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, Nadasdy T, Rovin BH. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. Am J Nephrol 2013;38(3):253-66.

16. Trivedi HS, Pang MM, Campbell A, Saab P. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives. Am J Kid Dis 2002;39(4):721-13.

17. Bergstrom J. Alvestrand A. Bucht H, Gutierrez A. Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. Clin Nephrol 1986;25:1-6.

18. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. N Eng J Med 1994;330(13):877-84.

19. Group G. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997;349(9069):1857-63.

20. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Lancet 1998;352(9136):1252-6.

21. Wheeler DC. Does lipid-lowering therapy slow progression of chronic kidney disease? Am J Kid Dis 2004;44(5):917-20.

22. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford H, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Hypertension 1989;13(5):I80.

23. Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A, James MT, Manns BJ, Klarenbach S, et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6(6):1418-26.

24. Ordoñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int 1993;44(3):638-42.

25. Ihm C-G. Hypertension in chronic glomerulonephritis. Electrolytes Blood Pressure 2015;13(2):41.

26. Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon T-G, Lerman LO, Lerman A. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction. Progress Cardiovasc Dis 2015;57(5):431-42.

27. Matsushita K, Van der Velde M, Astor B, Woodward M, Levey A, De Jong P, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375(9731):2073-81.

28. Hutton HL, Levin A, Gill J, Djurdjev O, Tang M, Barbour SJ. Cardiovascular risk is similar in patients with glomerulonephritis compared to other types of chronic kidney disease: a matched cohort study. BMC Nephrol 2017;18(1):1-10.

29. Kesken S, Zorlu Y. Autonomic Dysfunction. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital. 1992; 2(2): 117-22.

30. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. N Engl J Med 2005;352(19):1951-8.

31. Pieper SJ, Hammill SC, editors. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. Mayo Clinic Proceedings; 1995: Elsevier.

32. Corr PB YK, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. Fozzard HA HF, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, editor. New York: Raven Press; 1986. p. 1343-403.

33. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;59(4):256-62.

34. Hon EH. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. Am J Obstet Gynecol 1965;87:814-26.

35. Saykrs BM. Analysis of heart rate variability. Ergonomics 1973;16(1):17-32.

36. Ewing D, Clarke B. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. British Med J 1982;285(6346):916.

37. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996;93(5):1043-65.

38. Schwartz P. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmia. Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside 1990: p. 330-43.

39. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. Circulation 1990;82(2):103-13.

40. Kayikçioğlu M, Payzin S. Kalp hızı değişkenliği. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2001;29(4):238-45.

41. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol 1991;68(6):626-30.

42. Rashba EJ, Estes NM, Wang P, Schaechter A, Howard A, Zareba W, et al. Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: results from the DEFINITE trial. Heart Rhythm 2006;3(3):281-6.

43. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. Am Hearth J 1994;127(5):1376-81.

44. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. IEEE Transact Biomed Engin 1986(9):900-4.

45. Kamath MV, Ghista DN, Fallen EL, Fitchett D, Miller D, McKelvie R. Heart rate variability power spectrogram as a potential noninvasive signature of cardiac regulatory system response, mechanisms, and disorders. Heart Vessels 1987;3(1):33-41.

46. Fallen E, Kamath M, Ghista D. Power spectrum of heart rate variability: a non-invasive test of integrated neurocardiac function. Clinical and Investigative medicine Med Clinique et Experimentale. 1988;11(5):331-40.

47. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 1981;213(4504):220-2.

48. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. Cardiol Clin 1992;10(3):487-98.

49. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. Int J Cardiol 2002;84(1):1-14.

50. Kao T, Hsiao H-C, Chiu H-W, Kong C-W. The relationship of late potentials to assessment of heart rate variability in post-infarction patients. Int J Cardiol 2000;74(2-3):207-14.

51. O'brien I, McFadden J, Corrall R. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. An Int J Med 1991;79(3):495-502.

52. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). Circulation 1998;98(15):1510-6.

53. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 1999;353(9162):1390-6.

54. Voss A, Baier V, Hopfe J, Schirdewan A, Leder U. Heart rate and blood pressure turbulence--marker of the baroreflex sensitivity or consequence of postextrasystolic potentiation and pulsus alternans? Am J Cardiol 2002;89(1):110-1.

55. La Rovere MT, Maestri R, Pinna GD, Sleight P, Febo O. Clinical and haemodynamic correlates of heart rate turbulence as a non-invasive index of baroreflex sensitivity in chronic heart failure. Clin Sci 2011;121(6):279-84.

56. Lombardi F, Ruscone TG, Malliani A. Premature ventricular contractions and reflex sympathetic activation in cats. Cardiovasc Res 1989;23(3):205-12.

57. Watanabe MA. Heart rate turbulence: a review. Indian Pacing Electrophysiol J 2003;3(1):10.

58. Lombardi F, Stein PK. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. Front Physiol 2011;2:95.

59. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. Progress Cardiovasc Dis 2013;56(2):160-71.

60. Manzano-Fernández S, Pastor-Pérez FJ, Barquero-Pérez Ó, Pascual-Figal DA, Goya-Esteban R, Rojo-Álvarez JL, et al. Short-term variability of heart rate turbulence in chronic heart failure. J Cardiac Fail 2011;17(9):735-41.

61. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005;10(1):102-9.

62. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol 2008;52(17):1353-65.

63. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Vallverdu M, Cino J, Cinca J, et al. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. Am J Cardiol 2006;98(12):1635-40.

64. Sahiner L, Okutucu S, Karakulak UN, Aytemir K, Fatihoglu SG, Kaya EB, et al. Assessment of the relationship between non-dipping phenomenon and heart rate turbulence. Cardiol J 2012;19(2):140-5.

65. Sestito A, Valsecchi S, Infusino F, Sgueglia GA, Bellocci F, Zecchi P, et al. Differences in heart rate turbulence between patients with coronary artery disease and patients with ventricular arrhythmias but structurally normal hearts. Am J Cardiol 2004;93(9):1114-8.

66. Zuern CS, Eick C, Rizas KD, Stoleriu C, Barthel P, Scherer C, et al. Severe autonomic failure in moderate to severe aortic stenosis: prevalence and association with hemodynamics and biomarkers. Clin Res Cardiol 2012;101(7):565-72.

67. Balcıoğlu S, Arslan U, Türkoğlu S, Özdemir M, Çengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. Am J Cardiol 2007;100(5):890-3.

68. Szymanowska K, Piątkowska A, Nowicka A, Cofta S, Wierzchowiecki M. Heart rate turbulence in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Cardiol J 2008;15(5):441-5.

69. Secemsky EA, Verrier RL, Cooke G, Ghossein C, Subacius H, Manuchehry A, et al. High prevalence of cardiac autonomic dysfunction and T-wave alternans in dialysis patients. Heart Rhythm 2011;8(4):592-8.

70. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbæk J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time-and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. Am J Cardiol 2001;87(2):178-82.

71. Couser WG, Riella MC. Cardiovascular disease: World Kidney Day 2011: protect your kidneys, save your heart. Nat Rev Nephrol 2011;7(3):130.

72. Edwards NC, Hirth A, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Subclinical abnormalities of left ventricular myocardial deformation in early-stage chronic kidney disease: the precursor of uremic cardiomyopathy? J Am Soc Echocardiograph 2008;21(12):1293-8.

73. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Eng J Med 1974;290(13):697-701.

74. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Eng J Med 2004;351(13):1296-305.

75. Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño MD, et al. Atherosclerosis in chronic kidney disease: more, less, or just different? Arterioscl Thrombos Vasc Biol 2019;39(10):1938-66.

76. Deo R, Fyr CLW, Fried LF, Newman AB, Harris TB, Angleman S, et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease—an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. Am Hearth J 2008;155(1):62-8.

77. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 2006;98(4):485-90.

78. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. Kidney Int 2009;76(6):652-8.

79. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Chonchol M, et al. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. Circulation: Cardiovasc Quality Outcomes 2010;3(2):159-64.

80. Kiuchi MG, Mion Jr D. Chronic kidney disease and risk factors responsible for sudden cardiac death: a whiff of hope? Kidney Res Clin Pract 2016;35(1):3-9.

81. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. Circulation 2002;105(11):1354-9.

82. Kokolis S, Clark LT, Kokolis R, Kassotis J. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Progress Cardiovasc Dis 2006;48(6):426-44.

83. Oikawa K, Ishihara R, Maeda T, Yamaguchi K, Koike A, Kawaguchi H, et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with renal failure on hemodialysis. Int J Cardiol 2009;131(3):370-7.

84. Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, Levin NW, Kotanko P, Kiser M, et al. Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2012;27(2):700-9.

85. Braunisch MC, Mayer CC, Bauer A, Lorenz G, Haller B, Rizas KD, et al. Cardiovascular mortality can be predicted by heart rate turbulence in hemodialysis patients. Frontiers Physiol 2020;11:77.

86. Nelson CL, Karschimkus CS, Dragicevic G, Packham DK, Wilson AM, O'Neal D, et al. Systemic and vascular inflammation is elevated in early IgA and type 1 diabetic nephropathies and relates to vascular disease risk factors and renal function. Nephrol Dialys Transplant 2005;20(11):2420-6.

87. Esposito P, Palmieri V, Migliaresi P, Pezzullo S, Martino S, Balletta MM. Preclinical cardiovascular abnormalities in patients in early stages of renal disease without nephrotic syndrome. Hypertens Res 2009;32(12):1155-6.

88. Clyne N, Hellberg M, Kouidi E, Deligiannis A, Höglund P. Relationship between declining glomerular filtration rate and measures of cardiac and vascular autonomic neuropathy. Nephrology 2016;21(12):1047-55.

89. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. Int J Cardiol 2010;141(2):122-31.

90. Hashmi MS, Pandey J. Nephritic Syndrome. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32965911.

91. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. Psychoneuroendocrinology 2008;33(10):1305-12.

92. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circulation Res 1986;59(2):178-93.

93. Andoh D, Kobayashi M, Yasuda G, Hirawa N, Saka S, Yatsu K, et al. Loss of nocturnal decline of blood pressure in non-diabetic patients with nephrotic syndrome in the early and middle stages of chronic kidney disease. Hypertension Res 2009;32(5):364-8.

94. Drawz PE, Babineau DC, Brecklin C, He J, Kallem RR, Soliman EZ, et al. Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC Study. Am J Nephrol 2013;38(6):517-28.

95. Thio CH, van Roon AM, Lefrandt JD, Gansevoort RT, Snieder H. Heart rate variability and its relation to chronic kidney disease: Results from the PREVEND Study. Psychosomatic Med 2018;80(3):307.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/341	
	PROTOKOL ADI	Kronik Glomerulonefrit'li Hastalarda Kardiyak Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Gökay TAYLAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

Tarih:28.09.2020

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 15/32** Fakültemiz Kardiyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Gökay TAYLAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Burcu ÇAKIR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Işık GÖRKER Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	**E H**	**E H**	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	(E) H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E (H)	(E) H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL