

## Pengaruh Hemodialisis terhadap Fungsi Diastolik Ventrikel Kiri pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium V

### *(Effect of Hemodialysis toward Left Ventricular Diastolic Function in Stage V Chronic Kidney Disease Patients)*

Rifqi Rahadian, Yuli Hermansyah, Yohanes Sudarmanto, Suryono  
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
Jl. Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail: rahadianrifqi@gmail.com

#### **Abstract**

*Stage V chronic kidney disease (CKD) patients need renal replacement therapy. Hemodialysis is main choice for renal replacement therapy and correlates with changes of left ventricular function. Left ventricular diastolic function is one parameter of left ventricular function. The aim of this study was to analyze the effect of hemodialysis towards left ventricular diastolic function in stage V CKD patients at RSD dr. Soebandi Jember. This study included 30 patients (17 female, age  $48,20 \pm 8,02$  years) and underwent echocardiography 30 min before and after a hemodialysis session. Sample characteristics were divided into sex, age, duration of hemodialysis, blood pressure before and after hemodialysis. Diastolic function was measured with E/E' ratio. Diastolic function criteria of 16 samples (53,5%) were normal (E/E' ratio  $< 10$ ) after doing a hemodialysis session. Mean ratio E/E' was significantly reduced ( $13,09 \pm 4,55$  vs  $11,6 \pm 5,04$ ,  $p < 0,05$ ). In conclusion, hemodialysis could increase left ventricular diastolic function in stage V CKD patients at RSD dr. Soebandi Jember.*

**Keywords:** *chronic kidney disease, hemodialysis, echocardiography, diastolic function*

#### **Abstrak**

Pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) stadium V membutuhkan terapi pengganti ginjal. Hemodialisis adalah pilihan utama untuk terapi pengganti ginjal dan berhubungan dengan perubahan fungsi ventrikel kiri. Fungsi diastolik ventrikel kiri merupakan salah satu parameter pada fungsi ventrikel kiri. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh hemodialisis terhadap fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien PGK stadium V di RSD dr. Soebandi Jember. Penelitian ini dilakukan pada 30 sampel (17 perempuan, usia  $48,20 \pm 8,02$  tahun) yang menjalani ekokardiografi 30 menit sebelum dan sesudah hemodialisis. Karakteristik sampel dalam penelitian ini dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, lama menjalani hemodialisis, tekanan darah sebelum dan sesudah hemodialisis. Fungsi diastolik diukur menggunakan parameter rasio E/E'. Kriteria fungsi diastolik 16 sampel (53,3%) pada kriteria normal (rasio E/E'  $< 10$ ) setelah menjalani hemodialisis. Rerata rasio E/E' diperoleh perbedaan nilai yang signifikan ( $13,09 \pm 4,55$  vs  $11,6 \pm 5,04$ ,  $p < 0,05$ ). Dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh hemodialisis terhadap peningkatan fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien PGK stadium V di RSD dr. Soebandi Jember.

**Kata kunci:** penyakit ginjal kronik, hemodialisis, ekokardiografi, fungsi diastolik

## Pendahuluan

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan dunia yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal, penyakit kardiovaskular dan kematian. Prevalensi gagal ginjal kronik di Indonesia tercatat sebesar 0,2% pada tahun 2013 [1]. Penyakit ginjal kronik diklasifikasikan menjadi lima stadium dengan penyakit ginjal tahap akhir atau stadium V sebagai tahapan di mana penderita memerlukan terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal [2].

Hemodialisis merupakan pilihan utama untuk terapi pengganti ginjal [3,4]. Meskipun demikian, terapi pengganti ginjal di negara berkembang hanya dilakukan pada kurang dari 25% penderita PGK stadium V [5]. Panduan National Kidney Foundation pada tahun 2015 menyatakan bahwa rekomendasi dimulai dialisis yaitu saat laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 15 mililiter/menit/1.73 m<sup>2</sup> dengan dijumpai satu atau lebih tanda berikut: gejala atau tanda gagal ginjal (serositis, abnormalitas asam-basa atau elektrolit, pruritus); ketidakmampuan mengontrol status volume atau tekanan darah; penurunan berat badan atau status nutrisi; atau hendaya kognitif [6].

Penyebab utama mortalitas pasien PGK stadium V yang menjalani dialisis adalah penyakit kardiovaskular [4,7,8]. Gangguan morfologi dan fungsi ventrikel kiri sering dijumpai dan merupakan penyebab kematian utama pasien yang melakukan hemodialisis [9]. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa disfungsi diastolik merupakan salah satu bentuk gangguan fungsi ventrikel kiri yang dapat ditemui pada pasien PGK stadium V yang menjalani hemodialisis [10].

Ekokardiografi merupakan salah satu metode pengukuran fungsi jantung yang tidak invasif dan relatif murah dibandingkan dengan *cardiac magnetic resonance imaging* (cMRI), kateterisasi jantung, angiografi radionuklid, dan sinegrafi ventrikuler kiri [11-13]. Ekokardiografi dapat digunakan sebagai metode untuk mendiagnosis disfungsi jantung, prediksi resiko kardiovaskular dan menentukan strategi tatalaksana sehingga memiliki peran penting dalam meningkatkan kualitas hidup pasien PGK yang menjalani hemodialisis [14]. Fungsi diastolik merupakan salah satu metode pengukuran fungsi jantung melalui ekokardiografi yang menggambarkan hubungan tekanan intrakardiak terhadap perubahan volume jantung [15]. Fungsi diastolik dapat

dinilai menggunakan beberapa parameter yaitu aliran transmitral, aliran vena pulmonal, propagasi aliran darah ke dalam ventrikel kiri, waktu relaksasi isovolumik, dan pencitraan Doppler jaringan pada anulus mitral yang dikenal sebagai *tissue doppler imaging* (TDI) [15].

Pasien PGK stadium V yang menjalani hemodialisis akan mengalami gangguan hemodinamik dan metabolik yang dapat mengganggu fungsi diastolik dan sistolik ventrikel kiri. Gangguan metabolik dapat berupa gangguan metabolik kalsium-fosfor dan parathormon (PTH) serta penumpukan toksin uremik [16-18]. Gangguan hemodinamik berkaitan dengan kondisi kelebihan cairan dan hipertrofi ventrikel kiri [19, 20]. Hemodialisis diketahui memiliki efek ultrafiltrasi dan difusi sehingga dapat menurunkan gejala gangguan hemodinamik dan metabolik [21].

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh hemodialisis terhadap fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien PGK stadium V setelah menjalani sesi hemodialisis tunggal.

## Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah *quasi experimental* dengan desain *one group pretest-posttest*. Penelitian ini dilakukan di Poli Hemodialisis Rumah Sakit Daerah (RSD) dr. Soebandi Jember selama bulan September – November 2017. Populasi penelitian ini adalah pasien PGK stadium V yang menjalani hemodialisis rutin. Sampel penelitian berjumlah 30 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan teknik pengambilan sampel *non-probability sampling*. Kriteria inklusi yaitu usia lebih dari 17 tahun, bersedia mengisi *informed consent*, menjalani hemodialisis rutin, tidak mengalami gagal jantung fungsional kelas II – IV, penyakit liver kronik atau hipertensi pulmonal dokter spesialis penyakit jantung dan dokter spesialis penyakit dalam. Kriteria eksklusi yaitu mengalami syok kardiogenik intradialisis, atau mengalami hipertensi emergensi intradialisis yang ditentukan oleh dokter spesialis penyakit jantung.

Data penelitian terdiri dari data primer dan sekunder. Data primer berupa parameter ekokardiografi. Parameter ekokardiografi yang digunakan yaitu rasio E/E'. Ekokardiografi dilakukan 30 menit sebelum dan sesudah dilakukan hemodialisis. Ekokardiografi dilakukan

oleh dokter spesialis jantung sesuai kompetensinya. Hemodialisis dilakukan oleh dokter spesialis penyakit dalam sesuai kompetensinya. Data sekunder didapatkan dari rekam medik pasien, akta kelahiran atau kartu identitas pasien. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dengan nomor 1185/H25.1.11/KE/2017 dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Analisis data dilakukan menggunakan uji hipotesis *paired t-test* untuk mengetahui perbedaan rasio E/E' sebelum dan sesudah dilakukan hemodialisis ( $p < 0,05$ ).

## Hasil

Karakteristik umum sampel dikategorikan berdasarkan jenis kelamin, usia, lama menjalani hemodialisis, dan tekanan darah sebelum dan sesudah menjalani hemodialisis. Karakteristik sampel disajikan dalam bentuk persentase. Persentase karakteristik umum sampel disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Persentase karakteristik umum sampel

Karakteristik sampel	Nilai (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	13 (43,3%)
Perempuan	17 (56,7%)
Usia	
35 – 44 tahun	9 (30%)
45 – 54 tahun	16 (53,3%)
55 – 64 tahun	4 (13,3%)
>= 65 tahun	1 (3,3%)
Lama menjalani HD	
< 12 bulan	5 (16,7%)
12 – 48 bulan	17 (56,7%)
49 – 60 bulan	6 (20%)
>60 bulan	2 (6,7%)
Tekanan Darah Sebelum HD	
Prehipertensi	2 (6,7%)
Hipertensi tingkat I	9 (30%)
Hipertensi tingkat II	19 (63,3%)
Tekanan Darah Setelah HD	
Prehipertensi	1 (3,3%)
Hipertensi tingkat I	15 (50%)
Hipertensi tingkat II	14 (46,7%)

Keterangan: HD: hemodialisis

Pada tabel 1 didapatkan data bahwa sampel jenis kelamin perempuan lebih banyak

daripada laki-laki. Berdasarkan usia, kategori usia paling banyak pada usia 45 – 54 tahun dengan rerata  $48,20 \pm 8,02$ . Usia termuda 35 tahun dan tertua 75 tahun. Berdasarkan lama menjalani hemodialisis, kategori paling banyak yaitu 12 - 48 bulan dengan rerata  $35,97 \pm 26,02$  bulan. Lama menjalani hemodialisis yaitu antara 7 bulan hingga 120 bulan. Tekanan darah sebelum dan sesudah hemodialisis menunjukkan tingginya angka hipertensi. Rerata tekanan darah sistolik sebelum hemodialisis adalah  $155 \pm 23,59$  mmHg dengan nilai minimum 110 mmHg dan maksimum 230 mmHg. Rerata tekanan darah diastolik sebelum hemodialisis adalah  $90,67 \pm 12,29$  dengan nilai minimum 60 mmHg dan maksimum 120 mmHg. Rerata tekanan darah sistolik setelah hemodialisis adalah  $158 \pm 26,18$  dengan nilai minimum 130 mmHg dan maksimum 240 mmHg. Rerata tekanan darah diastolik setelah hemodialisis adalah  $90 \pm 7,87$  dengan nilai minimum 80 mmHg dan maksimum 120 mmHg.

Karakteristik fungsi diastolik dikategorikan berdasarkan rekomendasi American Society of Echocardiography dan European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACVI) pada tahun 2016. Setelah hemodialisis didapatkan bahwa jumlah sampel pada kelompok dengan nilai normal meningkat. Karakteristik fungsi diastolik disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik fungsi diastolic

Rasio E/E'	Sebelum HD	Setelah HD
Normal (<10)	7 (23,3%)	16 (53,3%)
<i>Indeterminate</i> (10-14)	11 (36,7%)	5 (16,7%)
Gangguan fungsi diastolik (>14)	12 (40%)	9 (30%)

Keterangan: HD: hemodialisis

Hasil analisis data menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara rerata rasio E/E' sebelum dan sesudah hemodialisis. Hasil analisis data disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil analisis data

	Sebelum HD	Setelah HD	p
Rasio E/E'	$13,09 \pm 4,55$	$11,60 \pm 5,04$	0,016

Keterangan: HD: hemodialisis

## Pembahasan

Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa sampel perempuan lebih banyak daripada sampel laki-laki. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa sampel laki-laki lebih banyak daripada sampel perempuan [22,23]. Tingginya angka kejadian pada laki-laki mungkin disebabkan oleh beberapa hal yaitu perbedaan perkiraan laju ultra filtrasi pada laki-laki dan perempuan, perbedaan kecepatan pemburukan penyakit dan faktor psikososioekonomi. Meskipun demikian, hubungan antara perbedaan jenis kelamin dan PGK stadium V yang menyebabkan hemodialisis masih belum memiliki dasar bukti yang ilmiah [24].

Usia sampel paling banyak pada rentang usia 45-54 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan terhadap pasien PGK stadium V yang menjalani hemodialisis [4, 25]. Usia memiliki hubungan dengan fungsi ginjal. Pertambahan usia akan menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus dan kerusakan struktur ginjal [26].

Lama pasien menjalani hemodialisis paling banyak pada kategori 12-48 bulan. Lama pasien menjalani hemodialisis pada penelitian lain menunjukkan angka yang bervariasi [27,28]. Frekuensi saat menjalani hemodialisis yang lebih banyak dalam rentang waktu yang sama menunjukkan efek lebih baik khususnya dalam menurunkan angka kematian [29].

Pada sampel juga didapatkan angka kejadian hipertensi yang tinggi, sebelum maupun sesudah menjalani hemodialisis. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya [19,30]. Namun, pada hasil rata-rata penelitian didapatkan bahwa terjadi peningkatan tekanan darah sistolik dan penurunan tekanan darah diastolik setelah dilakukan hemodialisis. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat penurunan yang signifikan pada tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien PGK stadium V yang menjalani hemodialisis [27]. Hipertensi pada pasien PGK stadium V merupakan penyebab atau manifestasi klinis dari terjadinya kerusakan ginjal [31].

Pada parameter fungsi diastolik, rasio E/E' didapatkan perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah melakukan hemodialisis. Rerata rasio E/E' juga didapatkan mengalami penurunan nilai. Hal ini sesuai dengan penelitian

sebelumnya yang dilakukan di Taiwan, Polandia dan Turki [22, 28, 32]. Namun, terdapat perbedaan dengan tiga penelitian sebelumnya di RSD dr. Soebandi Jember, hemodialisis dilakukan dengan durasi dua kali dalam satu minggu selama 4 jam. Sedangkan ketiga penelitian sebelumnya melakukan hemodialisis dengan durasi tiga kali dalam satu minggu selama 3,5 hingga 4 jam.

Rasio E/E' dapat dipengaruhi oleh jenis kelamin dan usia. Perbedaan ini berhubungan dengan luas permukaan tubuh, tinggi badan, berat badan, dan tekanan darah [33]. Nilai normal ekokardiografi rasio E/E' pada rentang rerata usia sampel didapatkan nilai  $8,3 \pm 2,2$ . Pada penelitian ini didapatkan data rerata nilai E/E' setelah dilakukan hemodialisis adalah  $11,6 \pm 5,04$ . Hal ini menunjukkan rerata nilai rasio E/E' mengalami perubahan mendekati nilai normal. Perubahan ini dapat dimaknai sebagai adanya perbaikan fungsi diastolik. Di sisi lain, rerata nilai rasio E/E' setelah dilakukan hemodialisis diketahui lebih tinggi dari nilai normal. Nilai rasio E/E' yang tinggi menunjukkan kemungkinan terjadinya kerusakan ginjal yang parah. Keparahan kerusakan ginjal berbanding lurus dengan peningkatan rasio E/E' [34]. Selain itu, peningkatan rasio E/E' pada pasien yang menjalani hemodialisis dapat menjadi faktor resiko perkembangan gangguan kardiovaskular [35].

Hasil penelitian ini juga menunjukkan efek akut dari sesi hemodialisis tunggal pada pasien yang rutin menjalani hemodialisis. Perubahan secara akut pada parameter ekokardiografi setelah hemodialisis dapat dijelaskan melalui berbagai mekanisme seperti gangguan mikoardium, perubahan konsentrasi elektrolit seperti kalium dan kalsium, dan perubahan volume cairan. Toksin uremik yang berdampak pada perubahan komponen miokardium seperti kandungan kolagen, jaringan ikat dan ukuran sel. Proses hemodialisis dapat mengurangi toksin uremik sehingga dampak terhadap perubahan komponen miokardium dapat ditekan. Perubahan konsentrasi ion kalium dan kalsium dapat menyebabkan perubahan pada miokardium sehingga meningkatkan fungsi diastolik [27]. Perubahan status volume dan elektrolit serta regulasi autonomik melalui

hemodialisis juga dapat mempengaruhi fungsi diastolik ventrikel kiri [19].

Keterbatasan dari penelitian ini adalah jumlah sampel yang relatif kecil dan pasien yang hanya berasal dari satu tempat penelitian. Selain itu, parameter ekokardiografi yang digunakan tidak dapat menggambarkan fungsi jantung secara keseluruhan. Kami juga tidak menilai perubahan volume pasien sebelum dan sesudah hemodialisis. Terakhir, waktu pemeriksaan yang hanya satu kali tidak dapat menggambarkan efek jangka panjang hemodialisis terhadap fungsi diastolik jantung.

### Simpulan dan Saran

Terdapat pengaruh hemodialisis terhadap fungsi diastolik pada pasien penyakit ginjal kronik stadium V di RSD dr. Soebandi Jember berupa peningkatan fungsi diastolik ventrikel kiri. Karakteristik ekokardiografi fungsi diastolik pasien penyakit ginjal kronik stadium V di RSD dr. Soebandi Jember sebelum dan sesudah dilakukan hemodialisis berdasarkan rasio E/E' menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan.

Perlu penelitian lebih lanjut dengan melakukan randomisasi pada kelompok penelitian dan menggunakan parameter fungsi diastolik dan fungsi jantung yang lain agar hasil dapat lebih representatif.

### Daftar Pustaka

- [1] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar: RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2013.
- [2] Suwitra K. Penyakit ginjal kronik. In: Sudoyo, et al, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014. p 2159-2165.
- [3] Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, Mallamaci F, Massy ZA, Rossignol P, Vanholder R, Wiecek A. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *The Lancet*. 2014 May 30; 383(9931): 1831-43.
- [4] Persatuan Nefrologi Indonesia [Internet]. Jakarta: Persatuan Nefrologi Indonesia; 2015 [cited 2017 September 13]. Available from: <http://www.pernefri-inasn.org/>
- [5] Anand S, Bitton A, Gaziano T. The gap between estimated incidence of end-stage renal disease and use of therapy. *PLoS*

- One. 2013 Aug 30; 8(8): 72860.
- [6] Foundation NK. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Nov 30; 66(5): 884-930.
- [7] Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Cao J, Chen JL, Cope E. US renal data system 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017 Mar 1; 69(3): 7-8.
- [8] de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009 Oct 28; 302(16): 1782-9.
- [9] Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus*. 2008 Aug; 1(4): 199-205.
- [10] Losi MA, Memoli B, Contaldi C, Barbati G, Del Prete M, Betocchi S, Cavallaro M, Carpinella G, Fundalotis A, Parrella LS, Parisi V. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients on chronic haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010 Jan 14; 25(6): 1950-4.
- [11] Liu YW, Su CT, Song EJ, Tsai WC, Li YH, Tsai LM, Chen JH, Sung JM. The role of echocardiographic study in patients with chronic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2015 Sep 30; 114(9): 797-805.
- [12] Majid A. Profil Fungsi Distolik Ventrikel Kiri secara Ekokardiografi pada Gagal Jantung Kongestif. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 2005; 38(1).
- [13] Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, McCullough PA. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *American heart journal*. 2007 Feb 28; 153(2): 189-200.
- [14] Pecoits-Filho R, Barberato SH. Echocardiography in chronic kidney disease: diagnostic and prognostic implications. *Nephron Clinical practice*. 2010; 114(4): 242-247.
- [15] Oemar, H. *Textbook of Echocardiography Interpretasi dan Diagnosis Klinik*. Jakarta: Yayasan Mencerdaskan Bangsa; 2005.
- [16] Stróżecki P, Adamowicz A, Nartowicz E, Odrowąż-Sypniewska G, Włodarczyk Z, Manitius J. Parathormon, calcium, phosphorus, and left ventricular structure

- and function in normotensive hemodialysis patients. *Renal Failure*. 2001 Jan 1; 23(1): 115-26.
- [17] Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Toxins*. 2014 Feb 20; 6(2): 665-78.
- [18] Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Sep 1; 25(9): 1897-907.
- [19] Duran M, Unal A, Inanc MT, Esin F, Yilmaz Y, Ornek E. Effect of maintenance hemodialysis on diastolic left ventricular function in end-stage renal disease. *Clinics*. 2010; 65(10): 979-84.
- [20] Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Journal of Hypertension*. 2009 Mar 1; 27(3): 633-41.
- [21] Liu, KD, Chertow GM. Dialysis in the treatment of renal failure. In Fauci, A. S., et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition*. Amerika Serikat: McGraw-Hill; 2015. p 1822-1825.
- [22] Franczyk-Skóra B, Gluba A, Olszewski R, Banach M, Rysz J. Heart function disturbances in chronic kidney disease—echocardiographic indices. *Archives of Medical Science*. 2014 Dec 22; 10(6): 1109.
- [23] Arshi S, Butt GU, Mian FA. Echocardiographic study of cardiac dysfunction in patients of chronic kidney disease on hemodialysis. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2016 Dec 1; 66(6).
- [24] Cobo G, Hecking M, Port FK, Exner I, Lindholm B, Stenvinkel P, Carrero JJ. Sex and gender differences in chronic kidney disease: progression to end-stage renal disease and haemodialysis. *Clinical Science*. 2016 Jul 1; 130(14): 1147-1163.
- [25] Tokala BF, Kandou LF, Dundu AE. Hubungan antara lamanya menjalani hemodialisis dengan tingkat kecemasan pada pasien dengan penyakit ginjal kronik di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado. *e-Clinic*. 2015; 3(1).
- [26] Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2010 Jul 31; 17(4): 302-307.
- [27] Galetta F, Cupisti A, Franzoni F, Carpi A, Barsotti G, Santoro G. Acute effects of hemodialysis on left ventricular function evaluated by tissue Doppler imaging. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2006 Feb 28; 60(2): 66-70.
- [28] Sağ S, Yeşilbursa D, Yıldız A, Dilek K, Şentürk T, Serdar OA, Aydınlar A. Acute Haemodialysis-induced Changes in Tissue Doppler Echocardiography Parameters. *Balkan Medical Journal*. 2014 Sep; 31(3): 239.
- [29] Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Daugirdas JT, Eggers PW, Kliger AS, Larive B, Rocco MV, Greene T. Long-Term Effects of Frequent In-Center Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Oct 14.
- [30] Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clinical Science*. 2003 Oct 1; 105(4): 499-506.
- [31] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2017 Mar 31; 389(10075): 1238-1252.
- [32] Hung KC, Huang HL, Chu CM, Chen CC, Hsieh IC, Chang ST, Fang JT, Wen MS. Evaluating preload dependence of a novel Doppler application in assessment of left ventricular diastolic function during hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004 Jun 30; 43(6): 1040-6.
- [33] Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva MJ, Hagendorff A. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015 Apr 20; 16(9): 1031-41.
- [34] Otsuka T, Suzuki M, Yoshikawa H, Sugi K. Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease. *Journal of Cardiology*. 2009 Oct 31; 54(2): 199-204.
- [35] Iwabuchi Y, Ogawa T, Inoue T, Otsuka K, Nitta K. Elevated E/E' predicts cardiovascular events in hemodialysis patients with preserved systolic function. *Internal Medicine*. 2012; 51(2): 155-60.