

Hemodiyaliz Hipotansiyonu Olan Hastalarda Otonomik Disfonksiyonun Tanı ve Tedavisindeki Yenilikler

Up-to-date in Diagnosis and Treatment on Autonomic Dysfunction in Patients With Hemodialysis Hypotension

Garip Şahin, Ahmet Uğur Yalçın

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Eskişehir

Nefroloji Dergisi 2004;13 (3) 130-139

Diyalize bağlı hipotansiyon (DBH), diyaliz tedavi seanslarının %15-30'unda rastlanan hemodiyalizin en sık görülen komplikasyonudur (1). DBH oluşumundaki majör faktör diyaliz işlemi sırasında sıvının agresif ultrafiltrasyonudur (UF) (2). UF ve solid maddelerin geçişi ile ekstrasellüler osmolalitenin azalması plazma volümünde dramatik bir azalmaya sebep olur (2). Hipotansiyon oluştuğunda volüm azalması, venöz dönüşün azalması ve arteriyoller vazokonstriksiyon ile sonuçlanır. Çoğu diyaliz hastasında vasküleritedeki normal fizyolojik cevapla kompensatuar olarak volüm depleksiyonunda düzelme olur. Hastaların bir subgrubunda ise semptomatik DBH, hemodiyaliz seanslarının %50'den fazlasında görülmektedir (3,4).

Hemodiyaliz tedavisi şu anda dünyada akut ve kronik böbrek yetmezliği olan 1 milyon hastada kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 210 000'den fazla hasta hemodiyaliz merkezlerine gitmekte olup, 1996 yılında bu hastaların %96.4'ü haftada 3 kez diyaliz tedavisi almaktadır (5-7).

Hemodiyaliz tedavi seanslarının %15-30'unda gelişen DBH; hemodiyaliz sırasında kan basınçlarında 30 mmHg ve daha fazla düşüş ya da diyaliz öncesi sistolik kan basıncı 100 mmHg ve altında olan hastalar-

da 30 mmHg'ya kadar olan düşüş ile karakterizedir (1,6,8).

DBH sadece sıklığı nedeni ile değil, ayrıca diyaliz hastasının kendini kötü hissetmesi ile rehabilitasyonunu kısıtlaması ve diyaliz personelinin gereksiz yere zaman ve malzeme kaybına neden olması ile de önemlidir (5).

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda gelişen DBH, hemodiyaliz tedavisi gören hastaların önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1-4). Hemodiyaliz ünitelerinde, kan basıncında şiddetli ve çok hızlı düşüş gösteren hastalarla çok sık karşılaşmaktadır. Bu hipotansif ataklarda, ek olarak; kas krampları, bulantı, kusma, baş dönmesi, şiddetli yorgunluk, halsizlik, esneme hareketleri gibi morbiditeyi artıran durumlar sık görülmektedir. Bu semptomlar dışında daha şiddetli ve hayatı tehdit eden, mortaliteyi artıran problemler de vardır. Bunlardan serebrovasküler yetmezlik (geçici iskemik atak), serebrovasküler olay, senkop atakları, kardiyovasküler düzensizlik (miyokard iskemisi ve aritmiler) gelişimi mortaliteyi artıran önemli DBH komplikasyonlarıdır (1-4,9,10).

Diyalize Bağlı Hipotansiyon Nedenleri

DBH'nin birçok faktöre bağlı olarak meydana geldiği bilinmektedir (8,11-16,17).

1. Plazma osmolalitesinde ekstrasellüler sıvının hücrelere girişine neden olan hızlı düşüş

Yazma adresi: Garip Şahin

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir

Tel: (0222) 239 29 79/2300-2303

Faks: (0222) 239 37 74

E-posta: garipsahin@superonline.com

2. Venöz kompliyansın azalması
3. İdeal kuru ağırlığa ulaşmak için hızlı sıvı değişimi
4. Otonomik nöropati
5. Azalmış kardiyak rezerv
6. Asetat içeren diyalizat kullanılması
7. Kardiyovasküler stabiliteyi bozabilecek antihipertansif ilaç alımı
8. Diyalizat mayisinde düşük sodyum konsantrasyonu kullanılması
9. Organ iskemisi sırasında ani adenozin salınması
10. Diyalizin hemen öncesinde veya sonrasında yemek yeme sonucu splenik alanda kan göllenmesi
11. Hipotansiyonun volüme yanıt vermeyen nedenlerinden olan aritmiler ya da tamponadlı perikardiyal efüzyon olması
12. Diyaliz membranlarında gelişen, hipotansiyon ve dispneye neden olabilecek reaksiyonlar
13. Nitrikoksit gibi artmış endojen vazodilatatörlerin sentezi
14. Diyalizat mayisinde yüksek magnezyum konsantrasyonları
15. Serum potasyum (K) ve kalsiyum konsantrasyonlarında değişiklikler

Patofizyoloji

DBH'nin patofizyolojisi 1991 yılında gözden geçirilmiştir (4). Temel prensipler değişmemiş olup hâlâ o kurallar geçerlidir.

Tipik bir diyaliz hastasındaki kan hacmi 4,5 L'dir. Plazma hacmi ise 3 L'dir. Haftada 3 kez hemodiyaliz tedavisi gören ve 1-1,5 kg/gün kilo artışı olan hastalarda her diyaliz seansında 3-4,5 L sıvı uzaklaştırılmalıdır. Bu işlem yalnızca kompensatuar mekanizmaların aktivasyonu değil, ayrıca kan basıncında da düşüşe neden olmaktadır (18).

Kompensatuar mekanizmalar ise kardiyak performans, plazmanın yerine konması, pasif vazokonstriksiyon ve aktif arteriyel tonus artışıdır (18).

Hipovolemiye fizyolojik yanıtlar

• Azalmış venöz kapasite

Toplam kan hacminin önemli bir bölümü venöz sistemdedir. Bunun kapasitesi belirgin olarak değişebilir. Hipovolemi sırasında bu kan hacminin merkezi translokasyonu, venöz dönüş oranında göreceli bir artışa neden olabilir (4).

Vasküler kapasite kontrolü:

İki mekanizma bölgesel sirkülatuar yatak kapasitesini azaltabilir: Bunlar aktif refleksi yönetilen venokonstriksiyon ve azalmış bölgesel venöz dolumdur (4,19).

Hipovolemide venöz kapasiteleri azaltan bölgesel sirkülasyonlar:

Hipovolemi sırasında en çok azalmış venöz kapasiteye ortaklık eden iki vasküler yatak vardır. Bunlar splenik ve kutanöz dolaşımdır.

Splenik alan karaciğer, dalak ve barsaklara olan dolaşımdan oluşur. Hipovolemide splenik kapasitenin azaldığı gerçeği iyi bilinmektedir (19). Splenik bölgede küçük bir tonus azalması kalbe dönen volümde azalmaya ve kardiyak debide azalmaya neden olabilir. Dolaşım sistemindeki venöz tonus, vazoaaktif hormonlardan ve sempatik sinir sisteminden etkilenir. Ancak, dolum basıncına da yanıt verir (4,19).

Arteriyel basıncın venlere doğru akım basıncının artması venlerin gerilmesine, volümlerinin artmasına neden olur. Bu da **DeJager-Krogh** adı verilen fenomenin temelini oluşturur. Patofizyolojik durumların ve ilaçların arteriyel dilatasyona, venöz dilatasyona, sonuçta da venöz kapasitansta bozulmalara neden olduğunu açıklamaktadır (4,19).

Kutanöz dolaşım, hipovolemi sırasında kontrakte olabilen ve ısı stresi sırasında belirgin olarak artan bir volüm olup, insanda aşırı derecede kanın toplandığı bir organdır. Kutanöz vasküler kapasite primer olarak rezistans damarlar tonusunun ayarladığı, artan basınç tarafından kontrol edilir. Hipovolemide insanlarda kutanöz yatakta venokonstriksiyon refleksinin rolü tartışmalıdır (4,19).

• Artmış kalp hızı ve kontraktilesi

Kalp hızı: Hipovolemiye normal kardiyak yanıt, ilk olarak kalp hızının artmasıdır. Sirkülatuar volüm sürdürüldüğü sürece kardiyak hızdaki artış kardiyak debide ve kan basıncında önemli bir artış ile sonuçlanabilir (4).

Kontraktilete: Hipovolemide kardiyak debiyi potansiyel olarak artırabilme özelliğine sahip ikinci bir hemodinamik mekanizma, artmış kardiyak kontraktilesidir. Ama yine de kardiyak debiyi belirleyen kalbe dolaşım, yani diyastol sonu hacmidir.

Artmış vasküler direnç: Hipovolemide artmış periferik vasküler direncin 3 etkisi vardır.

- Splenik ve kutanöz yataklardaki artmış direnç, vasküler yatakların venöz dönüşte relatif bir artışla kısmen boşalmasına etki eder.
- Kardiyak debinin daha büyük bir kısmının hayati bölgelerdeki dolaşıma yönlendirilmesini sağlamak için renal kan akımı ve iskelet kaslarındaki kan akımı azaltılır.
- Tüm direnç arttığı için, azalmış kardiyak debiden dolayı proksimal arteriyel dolaşım basıncındaki azalma minimale indirilir (4,10,19).

Hipovolemide önemli kardiyovasküler refleksler

Hipovolemide vasküler tonusu etkileyen iki ana refleks arkı, kardiyopulmoner reseptörler (atrium ve ana pulmoner venler bölgesinde lokalize) ve basınç reseptörlerini (aortik ark ve karotis bifurkasyon bölgesinde lokalize) içermektedir. İstirahat durumunda her iki reseptör grubu da iskelet kasları ve derideki rezistans damarlardaki sempatik akışta tonik inhibisyon oluşturur (4,19,20). Bu reflekslerin aktivitesi peroneal sinir bölgesinin mikronörografisiyle direkt olarak ölçülebilir (17).

Kardiyopulmoner reseptörler kardiyak dolum basıncı veya hacminde bir azalma algıladıklarında aktive olurlar ve sempatik çıkışın tonik inhibisyonunu durdururlar. Kasların ve kutanöz arteriyollerin sempatik tonusu artar. Sonuç olarak kas ve kutanöz kan akımı azalır, kalbin venöz dönüşü artar (4,19).

Daha ciddi hipovolemik strese venöz dönüş daha fazla düşer, kardiyak debide ortalama arteriyel basıncı düşürecek kadar belirgin azalma olur. Bu durum aortik ve karotid basınç reseptörleri tarafından algılanır ve birkaç hemodinamik değişiklik görülür. Kalp hızı ve kontraktilesi artar, splenik ve renal dolaşım gibi temel tonik sempatik inhibisyon altında olmayan diğer dolaşım yataklarının rezistansı artar, plazma norepinefrin, plazma renin, aldosteron, vazopressin seviyelerinde de artışlar görülür (4,17).

Hemodiyaliz Hipotansiyonu Patogenezi

Diyaliz seansları arasında biriken sıvı ultrafiltrasyonla (UF) alınır. UF ile alınan sıvı sonucunda intravasküler kompartmanda sıvı kaybı olur ve bu sıvının interstiyel alandan karşılanamaması nedeni ile kan volümü azalır. İnterstiyel ve intravasküler alanlar arasındaki sı-

vı hareketi Starling formülünde de belirtildiği gibi öncelikle bu iki kompartmandaki hidrostatik, onkotik basınçlara ve kapiller duvarın permeabilitesine bağlıdır.

Bireysel faktörler ve diyaliz tedavisinin kendisi, kan volümünün interstisyumdan karşılanmasını etkileyebilir. Bu nedenle interstiyel kompartman aşırı sıvı yüklü iken bile hipovolemi oluşabilir (10). **Tablo 1**'de DBH gelişmesinde rol oynayan faktörler görülmektedir (21).

Kan volümünün korunması

Hastaya bağlı faktörler

a) Sıvı durumu: Diyaliz öncesinde hasta hipervolemik ise interstiyel kompartman iyi hidrate olmuştur ve interstiyel basınç nispeten yüksektir. Bu nedenle diyaliz sırasında sıvı değişimi olduğunda, plazma volümünün interstisyumdan karşılanması kan basıncında önemli bir düşüşü önleyecektir. Hipovolemik hastalarda ise tam tersi bir işlem olacaktır ve hipotansiyon gelişecektir (4,10,18,22).

b) Venöz kompliyans (uyum): Venöz sistem kompliyansı düşük olan hastalarda kan hacminin interstisyumdan karşılanması engellenmektedir. Normal venöz kompliyanslı hastalar ile düşük venöz kompliyanslı hastalar karşılaştırıldığında izole UF sırasında düşük venöz kompliyanslı hastalarda kan volümünde daha fazla düşüş olmaktadır (4).

Diyaliz tedavisine ilişkin faktörler

a) UF hızı: UF hızı kan hacminin korunmasında önemli bir faktördür. Plazma volümünde önemli bir düşüşün aşırı hızlı bir UF yapılmasıyla daha da hızlandırıldığı görülmüştür (18).

b) Diyaliz sıvısındaki sodyum konsantrasyonu: Kan hacminin, düşük sodyum konsantrasyonlu diyaliz-

Tablo 1. Diyalize bağlı hipotansiyon gelişmesinde rol oynayan faktörler

Diyaliz tedavisine bağlı faktörler	Hastaya bağlı faktörler
1. Hipovolemi <ul style="list-style-type: none">• Sıvı geçiş hızı• Vasküler dolum hızı• Osmolalite değişimi• Sodyum balans değişimi	1. Anemi
2. Vasküler tonus etkilenimi <ul style="list-style-type: none">• Asetat• Isı değişikliği• Materyallerin biyouyumsuzluğu	2. Zayıf nutrisyonel durum
3. Akut otonomik disfonksiyon	3. Kronik disotonomi
	4. Kardiyak disfonksiyon

de, plazmaya eşit ya da yüksek sodyum konsantrasyonlu diyalize göre bozulduğu iyi bilinmektedir (10,12). Düşük sodyum konsantrasyonu, diyaliz sırasında plazma ozmolalitesinde belirgin bir düşüş olmasını sağlar ve böylelikle hücre içine ozmotik sıvı geçişini artırarak indirekt yoldan ekstrasellüler volümü azaltır (12).

c) Diyalizat seçimi:

Asetat arteriyoler vazodilatasyona neden olur. Bu da prekapiller hidrostatik basıncı artırır ve intravasküler alandan interstisyel boşluğa geçişi sağlar. Bikarbonat daha az vazodilatasyon sağlama özelliğine sahiptir ve bu nedenle de plazma hacminin korunmasında istenilen etkileri daha fazla gösterir. Asetatın splenik kan akımını artırıcı ve splenik kan damarlarını dilate edici spesifik etkisi vardır. Diyaliz sırasında yemek yenmesi splenik kan akımını artıracak ve hipotansiyona neden olmaktadır (4,8,10,18).

Kardiyovasküler regülatör mekanizmalar

Kan basıncı periferel vasküler direnç (PVD) ve kardiyak debi (KD) ile belirlenir.

Kan basıncı = PVD X KD'dir (10).

Bu nedenle kan basıncındaki bir düşmede ya PVD artmak zorundadır ya da KD hemodinamik stabiliteyi sürdürmek için sabit kalmalıdır. Kan volümündeki düşüş ilk olarak atrium ve pulmoner venlerdeki düşük basınç reseptörleri tarafından algılanır, buna karşılık kan basıncındaki düşüş aortadaki yüksek basınç baroreseptörleri tarafından algılanır. Bu reseptörlerden medulla oblongatadaki vazomotor merkeze giden inhibitör impulsların miktarının azalması ile artmış sempatik aktivite ve vazopressör maddelerin konsantrasyonlarının artmasından dolayı PVD artar (10,23). Otonom sinir sisteminin (OSS) sempatik ve parasempatik yollarına fonksiyonel olarak ayrılmış hem aferent hem eferent kolları beyin sapı ile ilişkilidir. Bu liflerdeki defektlerin de nörokardiyojenik senkop patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (23,24).

SDBY'li hastalarda kan basıncının ve kalp hızının otonomik kontrolünü regüle eden periferik sinir liflerinin, üremik toksinlerin etkisi ile fonksiyonlarını kaybettikleri bilinmektedir (25).

Otonom nöropati

Üremik otonomik nöropati:

Otonom disfonksiyon, sürekli diyaliz tedavisi gören hastaların %50'sinden fazlasında görülür (25,26). Diyaliz sırasında hipotansiyona neden olduğu için klinik açıdan çok önemlidir (26). Otonomik disfonksiyon DBH oluşumunda vasküler değişikliklerin önemli düzenleyicisidir (13,17,27). Bu hastalarda kan basıncının düşme-

sine otonomik regülasyon ile ilgili sorunların yol açtığı düşünülmektedir. Ama yine de hemodiyaliz hastalarında persistan hipotansiyona neden olan otonomik mekanizmalar açıklanamamıştır (13,28).

Kardiyopulmoner reseptörler ve arteriyel baroreseptörlerin bozukluğu gibi klasik otonomik disfonksiyon yaşlılarda, diyabetik ve kalp hastalığı olanlarda sık görülür (1-3,13). Sempatik sinir sisteminin aktivitesinin azaldığı ve parasempatik aktivitenin arttığı **Bezold-Jarisch** refleksinin aktivasyonu UF ile birlikte ani intradiyalitik hipotansiyona neden olacak şekilde gelişebilir (17,29).

Otonomik disfonksiyonun üremik komponenti DBH'de önemlidir; özellikle de kronik olarak diyaliz tedavisi altındaki hastalarda görülür (2,3,13,17,27,30).

Üremik hastalarda impotans, postural halsizlik, gastrik şişkinlik veya mide boşalmasında gecikme, barsak disfonksiyonu ve azalmış terleme en sık semptomlardır (25).

Üremik hastalarda sempatik ve parasempatik hasar birlikte görülür. Ancak en sık aferent lezyonlardan kaynaklanan parasempatik nöropati, sempatik hasardan daha sık görülür. Üremik hastaların %14-34'ünde parasempatik nöropati tek başına görülürken, %18-24 vaka da kan basıncı (sempatik sistem) düşüklüğü ile birlikte (31,32).

Son zamanlarda DBH ile nörokardiyojenik senkop ve idiyopatik ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyona bağlı hemodinamik instabilite ile karakterize hastalıklar arasında patogenetik benzerlikler belirtilmiştir (17,33-36). Santral sempatik çıkışın paradoksal geri çekilmesi, bu hastalıkların patofizyolojisini oluşturur (32,37). Nörokardiyojenik senkop tanısında da head-up tilt testi noninvazif bir test olarak önemli yer tutmaktadır (24).

Otonom nöropati testleri:

Otonom nöropatinin (ON) erken bulguları ayağa kalkmak, derin nefes almak gibi durumlarda kalp hızı yanıtındaki değişikliklerdir. Bu bulgudan yola çıkarak otonom nöropatinin tanısı ve araştırılması amacıyla basit, kantitatif ve invazif olmayan 5 adet kardiyovasküler otonomik fonksiyon testi kabul görmüştür (25,31,38,39). Otonomik fonksiyon testleri, otonomik disfonksiyon ve DBH arası ilişkiyi ortaya koymak için uygulanır. Ancak geleneksel olarak bilinen testler içinde otonomik fonksiyonları kantitatif ölçen test yoktur (17,25-27,31). Son zamanlarda kantitatif ölçümlere gerek duyulması üzerine güç spektral analizi (GSA) ile kalp hızı değişkenliği (KHD), I¹²³ - meta-iodobenzylguanidine (I¹²³ -MIBG) ve head-up tilt testleri kullanılmaktadır (27,32).

Tablo II. Kardiyak otonom fonksiyon testi sonuçlarının değerlendirilmesi

A. Parasempatik testler (kalp hızı testleri)	Normal	Sınırdı	Anormal
• Derin solumaya kalp hızı yanıtı (atım/dk)	≥15	11-14	≤10
• 30/15 oranı	≥1,04	1,01-1,03	≤1
• Valsalva oranı	≥1,21	-	≤1,20
B. Sempatik testler (kan basıncı testleri)			
• Ayağa kalkınca kan basıncı cevabı (mmHg)	≤10	11-29	≥30
• Handgripe kan basıncı cevabı (mmHg)	≥16	11-15	≤10

A- Kantitatif olmayan testler

a) Parasempatik fonksiyonu ölçen testler (25,31)

İstirahat taşikardisi, derin solumaya kalp hızı yanıtı, 30/15 oranı, valsalva oranı.

b) Sempatik fonksiyonu ölçen testler (31)

Ayağa kalkınca kan basıncındaki değişiklik (postural hipotansiyon), handgrip (izometrik kontraksiyon) testi (Tablo II).

B- Kantitatif testler

1. Kalp hızı değişkenliği:

Kalp hızı değişkenliğinin güç spektral analizi, semptovagal ileti değerlendirmesi ve nöral bozuklukla olan senkop ve kardiyovasküler hastalıklardaki kardiyak otonomik fonksiyon değerlendirmesinde kantitatif bir yöntem olması nedeni ile önemlidir (32,34-36). KHD'nin klinik kullanımı; hipertansiyon, kronik konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve özellikle son dönemlerde ağırlıklı olarak akut miyokard enfarktüsünde otonomik disfonksiyonu ölçmek ve prognozu belirlemektir. Yine diyabetik ve üremik otonom nöropatiyi de tanımlamada oldukça önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır (35,40). KHD ölçümündeki yüksek frekans (HF; "high" frekans) değişimi (0.15-0,40Hz) solunuma bağlı vagal modülasyonla oluşurken, düşük frekanslı (LF; "low" frekans) komponent (0.04-0,15Hz) sempatik ve parasempatik modülasyonu yansıtmaktadır (35,36). Son belirtilen, normalize güç değerlerinin (LFNU) sinüs düğümünün sempatik modülasyon cevabını yansıttığı ve mutlak gücün düşük frekans/yüksek frekans oranının semptovagal balans (LF/HF) markırı olduğudur (35). Bununla beraber kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda, spesifik KHD komponentinde değişiklikleri (bozuklukları) rapor eden çalışmalar vardır (25,27,33). Nitekim GSA, üremide kardiyak otonomik disfonksiyonu gösteren bir yöntemdir (17). KHD'nin GSA'sı üremik hastalarda otonom yetersizliği aydınlatmada sempatik-parasempatik (semptovagal balans) dengenin, nöral bozuklukla olan

senkop ve kardiyovasküler hastalıklardaki kardiyak otonomik fonksiyon değerlendirmesinde önemlidir (27,32,34-36).

2- I¹²³ MIBG miyokardiyal sintigram:

Son zamanlarda otonomik disfonksiyonu tanımlamada kullanılan diğer bir önemli kantitatif testtir. I¹²³-MIBG ile spect yapılan üremik hastalarda MIBG'nin kardiyovasküler ve solunum sistem uptake'inin değerlendirilmesi, otonom sempatik fonksiyonun önemli göstergesidir (27,33). Kullanılan I¹²³ - meta-iodobenzylguanidine (MIBG) miyokard sintigrafisi, sempatik sinirlerin MIBG tutmasına bağlı olarak sempatik nöropatiyi değerlendirebilen bir yöntemdir (27). Üremik hastalarda MIBG'nin kardiyovasküler ve solunum sistemi uptake'inin değerlendirilmesi otonom sempatik fonksiyonun göstergesi olarak çalışıldı (33). Kurata ve arkadaşları, MIBG'yi sempatik aktivite markırı olarak kullanarak diyaliz tedavisi olan üremik hastalarda kardiyak aşırı aktivite ve muhtemel pulmoner anormallikleri göstermişlerdir (33).

3-Head-up tilt testi:

Tilt testi (TT) son 15 yıl boyunca açıklanamayan senkoplu hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmakta olup, bu tekniğin nörokardiyojenik (vazovagal) senkopa duyarlılığın saptanmasında oldukça etkili olduğu kabul edilmektedir. Test vazovagal senkopun oluşmasını kolaylaştıran ortostatik bir ortam sağlamakta ve özellikle yapısal kalp hastalığı bulunmayan kimselerde görülen senkopun değerlendirilmesinde yüksek tanısal değer taşımaktadır. Test temel olarak, karotis sinüs masajı negatif olan ve öyküden senkopun tanısının ortaya çıkarılmadığı yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda kullanılmaktadır (41). Tilt testi sonuçlarında vazovagal senkoplar için Sutton ve arkadaşları tarafından kullanılan sınıflama kabul görmektedir (42).

Tip 1-Karışık tip vazovagal senkop: TT sırasın-

da hem kalp hızında hem de kan basıncında düşme kaydedilir (42).

Tip 2-Kardiyo inhibitör vazovagal senkop: Senkop sırasında ciddi bradikardi ya da asistolün varlığı ile karakterizedir. Tip 2A; asistol olmadan gelişen kardiyak inhibisyonudur. Tip 2B; asistolün eşlik ettiği kardiyo inhibisyonudur (42).

Tip 3-Saf vazovagal senkop: Belirgin bradikardi olmaksızın hipotansiyon olmasıdır (42).

Diyalize Bağlı Hipotansiyonun Acil Tedavisi

Semptomatik hipotansiyon sırasında;

- UF durdurulmalı ya da oranı düşürülmelidir.
- Hasta trendelenburg pozisyonuna getirilmelidir.
- Kan akış hızı azaltılmalıdır.
- Salin ya da mannitol solüsyonları ile intravasküler volüm tamamlanmalıdır.
- İlk önce hipertonic salin solüsyonlarının verilmesi özellikle etkili görülmektedir. Sodyumun daha az su ile uygulanmasını sağlar ve plazma ozmolalitesindeki hızlı artış, kardiyak inotropi üzerinde pozitif etkiye neden olur (10).

Diyalize Bağlı Hipotansiyonun Önlenmesi

Plazma Volümünün Korunması

1- Diyaliz periyotları arasında aşırı kilo alımını önleme:

Kısa süre içerisinde çok fazla miktarda sıvının alınması gerektiğinden dolayı, diyaliz seansları arasında aşırı kilo alımı hipotansif olguların riskini artırır. Diyetin belirlenmesi, sodyum ve su alımının kısıtlanması yardımcı olabilir (4).

2- Kuru ağırlığın belirlenmesi:

Kuru ağırlık; kramplar, bulantı, kusma ya da hipotansiyon gibi istenmedik semptomların gelişebileceği seviyenin (ağırlığın) altındaki bir ağırlık değeri olarak belirlenir. Bu belirleme genelde deneme yanılma yoluyla olur. Kuru ağırlığın doğru belirlenmesi hem diyaliz sırasında semptomatik hipotansiyon hem de interdiyalitik periyotlarda aşırı hidrasyonu önleyebileceği için diyaliz hastalarında son derece önemlidir. Diyaliz sırasında uzaklaştırılan sıvının yerine genelde ekstrasvasküler boşluktaki sıvı geçer. Bu yerine geçme oranını belirleyen en önemli faktör interstisyel sıvı boşluğun büyüğüdür. Hastalar kendi gerçek kuru ağırlıklarının altında tutuldukları zaman DBH daha sık görülür.

Kuru ağırlığı belirlemede deneme yanılma yolunun dışında; atrial natriüretik peptit ölçümü, akciğer grafisinde kardiyotorasik oranın takibi, iki diyaliz seansı ara-

sında kilo alımının kontrolü gibi işlemlerde kuru ağırlığın doğru belirlenmesinde önemlidir.

Bunların dışında kuru ağırlığın belirlenmesinde şu iki test de önemlidir.

***Bioimpedans analizi (BIA):** BIA ile total vücut sıvısı ve intra-ekstrasellüler sıvı değişen akımlara karşı vücut impedansının ölçülmesiyle belirlenir.

***Vena kava inferior çapının (VKİÇ) ölçümü:** Diyaliz çıkışı kuru ağırlığı belirlemede yararlı bir teknik olarak görülmüştür. Diyaliz hastalarında VKİÇ ve sağ atrial basınç ile kan volümü arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur. Diyalizden 1-2 saat sonra ölçülmesi güvenilirdir. Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda güvenilir değildir (4,10,43).

3- UF hızı-oranının belirlenmesi:

UF hızının şekli ve oranı DBH gelişiminde önemlidir.

- UF oranı daha yavaş olduğu zaman ekstra vasküler boşluktan olan kompensatuar yeniden dolma daha iyi olur (interstisyel boşluk önemli).
- Tedavi sırasında nonlineer UF hızı kullanmak geniş olarak denenmiş ve pek çok hastada yararlı bulunmuştur.
- UF'nin kısaltılmış diyaliz ile birlikte uygulanması da diğer bir yöntemdir. Bu prosedür uygulandığı zaman standart diyaliz komponentleri kısaltılır (4 saatlik diyaliz = 1saat UF, 3 saat hemodiyaliz şeklinde değiştirilir). Sonuç olarak yetersiz diyaliz oluşur. Bu prosedür tüm tedavi süresi uzatılarak yapılırsa (1 saat UF + 4 saat diyaliz), DBH sıklığı azalır ama yine de yavaşlatılmış UF prosedüründen daha üstün değildir (1,44).

4- Diyalizat sodyumu ve sodyum modelingi:

Yüksek sodyum konsantrasyonlu diyaliz mayisinin kullanımı (140-146 mEq/L) DBH önlenmesinde en etkili ve en iyi tolere edilebilen tedaviler arasında yer almaktadır. Yüksek sodyum konsantrasyonu diyaliz sırasında plazma ozmolalitesinde belirgin bir düşüş olmasını önler ve böylelikle hücre içine ozmotik sıvı kaybını minimuma indirerek ekstrasellüler volümü korur. Üç değişik sodyum konsantrasyonu kullanılarak yapılan çalışmalarda yüksek sodyum konsantrasyonunun etkinliği araştırılmıştır.

- 140 mEq/L sabit sodyum konsantrasyonu
- Tedavi süresince 150 mEq/L'den 140 mEq/L'ye olan lineer düşüşü
- Stepwise sodyum düzenlemesi (hemodiyalizin ilk 3 saati için 150 mEq/L ve son 1 saati için 140 mEq/L sodyum konsantrasyonu)

Son iki yöntem ile sabit sodyum konsantrasyonu karşılaştırıldığında, son iki yöntemde DBH görülme sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir. Ancak yan etki olarak hipernatremiye dikkat edilmelidir (12,22).

5- Kan hacminin izlenmesi:

Plazma hacmini izleme yöntemiyle, semptomatik hipotansiyon gelişmeden önce plazma volümündeki düşüşü belirlemek mümkündür. Eğer plazma volümünde fazla bir düşüş olursa UF hızı düşürülerek daha fazla semptomatik hipotansiyon gelişmesi engellenebilir (22).

Kardiyovasküler Performansı İyileştirme

1- Vazoaktif medikasyon: Hipovolemiye vasküler yanıtı etkileyebileceğinden dolayı semptomatik hipotansiyon şüphesi olan hastalarda diyalizden önceki sabah vazoaktif medikasyondan kaçınılması önemlidir (10).

2- Yiyecek ve kafein: Diyaliz sırasında gıda alımının, ortalama arteriyel kan basıncında daha belirgin bir düşüşe neden olduğu gözlenmiştir. Patofizyolojik mekanizmalar muhtemelen plazma insülin seviyesindeki artışa bağlı olarak, artmış splenik vazodilatasyon ya da genel vazodilatasyon şeklinde olabilir. Kafein de benzer etki ile DBH'de etkilidir (45).

3- İzole UF: Semptomatik hipotansiyon nedeni ile hemodiyaliz sırasında sıvı değişimi zorlaştığında diyalize oranla daha iyi vasküler reaktivite görüldüğü için diyalizden önce izole UF uygulaması çok yararlı olabilir. Özellikle diyaliz seansları arasında aşırı kilo alımı durumunda, hemodiyaliz sırasında alınması gereken sıvı miktarının hastanın maksimum bireysel UF hızından çok fazla olması durumunda, diyaliz öncesinde izole UF yöntemi kullanılır (10,46).

4- Diyaliz ısısı: Vücudun cilt altı kan akımını azaltması, hemodiyaliz sırasında oluşan plazma volüm azalması durumunda kan basıncının korunmasına yönelik oldukça değerli bir mekanizmadır. Diyalizat ısını geleksel olarak kullanıldığı değerden daha düşük değerlere çekersek ısı kaybına olanak verir ve DBH görülme sıklığı dramatik olarak azalır (44). Soğuk diyalizat kullanımıyla hemodinamik stabilite iyileştirilebilir (35-36°). Bu sempatik aktivitedeki artışla birlikte, venöz tonus, vasküler direnç ve kardiyak kontraktilitede artış yoluyla sağlanmaktadır. Diyalizat sıvısındaki küçük düşüşler dahi (1,1°) intradiyalitik kan basıncını artırırken; küçük yükselmeler de (1,1°) DBH görülme sıklığını artırmaktadır (47,48).

5- Membranlar: İlk çalışmalardan birinde sellüöz

asetat membranın kuprofan membrana göre hemodinamik stabiliteyi sağlayacağını söylenmesine karşılık yeni yapılan daha büyük çalışmalarda biyouyumlu ve biyouyumsuz membranlarla yapılan diyalizde DBH insidansı arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir (44).

6- Diyalizat kalsiyumu: Diyaliz sırasındaki serum içindeki iyonize kalsiyum (Ca) düzeyleri miyokardiyal kontraktiliteyi etkilemektedir. Bu da sonuçta kan basıncını etkilemektedir. Birçok çalışmada 3.5 mEq/L diyalizat Ca'un, 2.5 mEq/L'ye göre daha çok ölçülebilir kan basıncı artışına neden olduğu gösterilmiştir. 3.5'lik Ca diyalizat kalsiyum içeren fosfat bağlayıcısı kullanmayan hastalarda, 2.5'lik Ca diyalizat kalsiyum içeren fosfat bağlayıcı kullanan hastalar için daha uygun olduğu belirtilmektedir (16,49).

7- Diyalizat potasyum ve magnezyumu: Hipokalemi kardiyak inotropiyi bozarak otonom disfonksiyonu artırabilir. Diyaliz sırasında potasyum kaybı serum sodyum düzeyini azaltacaktır. Bu nedenle diyaliz sırasında potasyum infüzyonu kan basıncını artıracaktır. Diyalizat içindeki yüksek magnezyum düzeylerinin de DBH'ye neden olduğu bilinmektedir (44).

8- Bikarbonatlı diyalizat: Bikarbonat tüm yeni diyaliz makinelerine uygulanabilmektedir. Bikarbonatlı diyaliz ile kan basıncı daha iyi seyretmekteyken bikarbonat ile asetat diyalizi arasındaki maliyet farkı minimaldir. Kanda asetat birikimi hipotansiyon ve kardiyak fonksiyonları bozabilecek şekilde kalpteki enerji metabolizması üzerinde negatif etkilerin gelişimini destekleyebilen vazodilatatör aktiviteye neden olur (30).

Farmakolojik tedavi yöntemleri: Otonomik disfonksiyona bağlı DBH ile nörokardiyojenik senkopun patogenezinde benzerlik olduğunu söylemiştik (17,37). Santral sempatik çıkışın paradoksal geri çekilmesi, bu hastalıkların patofizyolojisini oluşturur (32). DBH'yi önlemede çeşitli koruyucu manevralar etkisiz olunca birçok farmakolojik ajan tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Kullanılacak medikasyon, ana kan hacmini ve venöz göllenmeyi keserek artıran ve arteriyel tonusu artırarak sistemik vasküler rezistansı uygun şekilde sağlayan tipte olmalıdır. Norepinefrine farmakolojik özellikleri yönünden çok benzeyen ve volüm ile indüklenen hipotansiyona fizyolojik yanıtları tekrar kazandırabilen nitelikte olan ilaç ideal olacaktır. Fakat bu ilaç norepinefrinden α -1 (venokonstrüktif) etkileri koruyabilen, zararlı β 1'leri (kardiyak stimülasyon) azaltan özellikleriyle ayrılmalıdır. Bu ajanlardan parenteral kullanımlı olanlar cazip gelmemektedir. Bunlardan birkaç tanesi iyi tolere edilmiştir; **karnitin, mitodrin, sertralin** (9).

• **Karnitin**

Karnitin, düz kaslar ve kalp kası hücrelerindeki mitokondrilere yağ asitlerini toplamada gerekli önemli bir ko-faktördür. SDBY'si olan hastalarda karnitin eksikliğine sık rastlandığını belirten veriler vardır. Karnitin eksikliğinde yorgunluk, zayıflama, kas krampları, aneminin alevlenmesi, hipotansiyon, kardiyomiyopati gibi sorunlar ile karşılaşılır. SDBY'li hastalarda hemodiyaliz tedavisi süresince faydalı olabileceği düşünülmektedir (9).

Etkisi, vasküler düz kaslarda ve kalp kası fonksiyonlarında ilerleme yapmasına bağlanabilir. İntravenöz kullanımını dezavantaj olmasına karşılık, karnitin yetersizliği olan DBH'si olan hastalarda 20 mg/kg (diyaliz sırasında) olarak intravenöz karnitin tedavisine başlamak ve kan basıncı yanıtını monitörize etmek uygun yöntemler arasındadır (9).

• **Mitodrin**

Mitodrin selektif α -1 adrenerjik agonist aktivitesi olan oral bir ön ilaçtır. Hem venöz hem arteriyel sistemlerde konstrüksiyon sağlayarak kan basıncını artırdığı düşünülmektedir. Bu etkiler kanın kalbe dönüşünü artırarak ve vazodilatasyonu azaltarak venöz göllenmeyi azaltmaya ve vasküler tonusu artırmaya yardımcı olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda nörojenik nedenli ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda etkinliği gösterilmiştir (50,51).

Mitodrine yaklaşık 30 dk önce başvurulduğunda (doz aralığı 2,5-30 mg), hemodiyaliz sırasında ve hemodiyaliz bittikten sonra kan basıncındaki düşmeyi durdurduğu gözlenmiştir. Prospektif çalışmalar kullanılarak, şiddetli DBH'li ve diğer müdahalelere dirençli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Ortalama 10 mg tek dozun etkili olduğu, yine yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (50).

SDBY'si olan hastalarda majör kontrendikasyon aktif miyokard iskemi varlığıdır. Piloereksiyon, üriner retansiyon, supin hipertansiyon (ilaç dozu gündüz saatlerinde verilerek önlenir), parestezi, pruritis gibi yan etkilere sahiptir (50,51).

• **Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI)**

Nörokardiyojenik senkop ve DBH'nin patofizyolojisi benzerdir (17,37). Santral sempatik çıkışın paradoksal geri çekilmesi, bu hastalıkların patofizyolojisini oluşturur (32). Birkaç çalışma santral serotonerjik yolda anormal cevap olduğunu göstermiş ve selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin nörokardiyojenik veya idiyopatik ortostatik hipotansiyonu olan hastaların semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir (23,52-54).

SSRI'lerin terapötik etkisinin presinaptik serotonerjik

sinir uçlarında serotonin reuptake'ini inhibe etme yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. SSRI'lerin diğer nörotransmitter sistemler üzerinde de etkileri vardır. SSRI'leri karşılaştırılan çalışmalarda majör depresyon tedavisindeki etkinlikleri arasında fark saptanmamıştır (55).

Majör depresyon dışında; nörokardiyojenik senkop, ortostatik hipotansiyon, vazovagal senkop gibi durumlarda da kullanıldığını gösteren çalışmalar vardır (52-54).

SSRI kullanımında bulantı, kusma, baş ağrısı, şişkinlik ve az vakada impotans gözlenebilmektedir. Düşük doz başlanılıp 2-3 gün aralıklarla artırılarak istenilen doza ulaşılması yan etkilerin daha az görülmesini sağlar.

Sertralin

SSRI grubunun önemli bir üyesi olan sertralinin son zamanlarda yapılan çalışmalarda DBH'de semptomların azaltılması ve hipotansiyonun iyileştirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (37,56). 50-100 mg/gün dozda yan etkilerinin gözlenmediği ve etkisinin 7-10 günde başlayacağı, 4 haftada tam olarak etkili olabileceği bilinmektedir (55).

Dheenan ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışma ve bizim daha önce yaptığımız prospektif çalışma, sertralin hidroklorid tedavisinin (SSRI olan) hemodiyaliz sırasında DBH olan hastaların hemodinamik parametrelerinde düzelleme sağladığını gösterdi (37,56).

Sertralinin, 50-100 mg'a kadar olan dozlarda DBH periyotlarını azalttığı gibi, hipotansiyonu tedavi etmek için gereken çeşitli müdahaleleri de azalttığı gösterilmiştir. Yine yapılacak prospektif çalışmaların DBH'si olan hastalarda sertralinin önemi açısından daha çok bilgi sağlayacağı belirtilmektedir (9,53,56).

Vazopressin

Intranazal lizin vazopressin santral diabetes insipidusla ilişkili semptom ve komplikasyonların kontrolü ile ilgili çalışılmıştır. Pressör aktivitesinden 1000 kat daha fazla olmak üzere, antidiüretik aktivitesiyle bu kontrolü gerçekleştirmektedir. Bu özelliklerine rağmen intravenöz vazopressinin normal kişilerde kan basıncını artırdığı bildirilmiştir (9). Bu mekanizmadan yola çıkarak Lindberg ve arkadaşlarının DBH'si olan hastalarda yaptıkları çalışmada intranazal lizin vazopressinin geçici olarak kan basıncı stabilitesini diyaliz sırasında sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir. Lizin vazopressin verilen grupta yine hipotansiyon için sodyum infüzyonu ihtiyacını azaltmıştır (57). Koroner arterlerde spazm yapabileceği için koroner arter hastalığı olanlarda kullanımına dikkat edilmelidir. Günümüzde rutin kullanıma girmemiştir (57).

• **Diğerleri:** Efedrin, fludrokortizon, kafein de DBH'si olan hemodiyaliz hastalarında kullanılan farmakolojik tedavi ajanları arasındadırlar. Bu ilaçların da diyaliz sırasında ve diyaliz sonrasında hipotansiyon epizotlarını azalttıkları ve hipotansiyonu önlemek için gerekli manevraları azalttıkları bilinmektedir. Ancak kesin kullanım endikasyonları için çalışmalar devam etmektedir. Kullanım alanları klinikler arasında farklılık göstermektedir (9).

Kaynaklar

1. Daugirdas JT. Preventing and managing hypotension. *Semin Dial* 1994; 7:276-283.
2. Sherman RA. The pathophysiologic basis for hemodialysis-related hypotension. *Semin Dial* 1988; 1:136-142.
3. Perazella MA. Approach to patients with intradialytic hypotension: a focus on therapeutic options. *Semin Dial* 1999; 12:175-181.
4. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int* 1991; 39:233-246.
5. Dheenans S, Henrich WL. Preventing dialysis hypotension: A comparison of usual protective maneuvers. *Kidney Int* 2001; 59:1175-1181.
6. Schreiber MJ. Clinical dilemmas in dialysis: Managing the hypotensive patient. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 4) 1-10.
7. Port FK, Orzol SM, Held PJ, Wolfe RA. Trends in treatment and survival for hemodialysis patient in the United States. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 4):S34-S38.
8. Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30:605-612.
9. Perazella MA. Pharmacologic options available to treat symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:26-36.
10. Leunissen KML, Kooman JP, Van der sande FM. Acute dialysis complications. In: Lomeire N, Mehta RL (eds), *Complications of Dialysis*. Marcel Dekker Inc, New York, 2000; 69-83.
11. Shinzato T, Miwa M, Nakai S, Morita H, Odani H, Inoue I, Maeda K. Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1987-1990.
12. Sang GL, Kovithavongs C, Ulan R, Kjellstrand CM. Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:669-677.
13. Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis induced hypotension. *N Eng J Med* 1974; 290:650-653.
14. Henrich WL, Woodard TD, Blachley JD, et al. Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. *Kidney Int* 1980; 18:480-488.
15. Kooman JP, Gladziwa U, Bocker G, et al. Role of the venous system in hemodynamics during ultrafiltration and bicarbonate dialysis. *Kidney Int* 1992; 42:718-726.
16. Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *N Engl J Med* 1984; 310:19-23.
17. Converse RL, Jacobsen TN, Jost CM, Toto RD, Grayburn PA, Obregon TM, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90:1657-65.
18. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 4):11-17.
19. Rothe Cf. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 1983; 63:1281-1342.
20. Zucchelli P, Santoro A. Dialysis-induced hypotension: a fresh look at pathophysiology. *Blood Purif* 1993; 11:85-98.
21. Zucchelli P, Santoro A. The Management of hypotension in dialyzed patients. *Miner Electrol Metab* 1999; 25:105-108.
22. Koomans HA, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Plasma volume recovery after ultrafiltration in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1984; 26: 848-854.
23. Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiologic concepts and clinical evaluation. *PACE* 1997; 20: 572-584.
24. Oribe E, Caro S, Perera R, Winters SL, Gomes JA, Kaufmann H. Syncope: the diagnostic value of head-up tilt testing. *PACE* 1997; 20:874-879.
25. Savica V, Musolino R, Di Leo R, Santoro D, Vita G, Bellinghieri G. Autonomic dysfunction in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:118-121.
26. Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron* 1975; 15: 424-429
27. Sato M, Horigome I, Chiba S, Furata T, Miyazaki M, Hotta O, Suzuki K, Noshiro H, Taguma Y. Autonomic insufficiency as a contributing to dialysis-induced hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1657-1662.
28. Takahashi H, Matsuo S, Toriyama T, Kawahara H, Hayano J. Autonomic dysfunction in hemodialysis patients with persistent hypotension. *Nephron* 1996; 72:418-423.
29. Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2577.
30. Vita G, Savica V, Milone S, Trusso A, Bellinghieri G, Messina C. Uremic autonomic neuropathy: recovery following bicarbonate hemodialysis. *Clin Nephrol* 1996; 45:56-60.
31. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Annals of Internal Medicine* 1980; 92:308-311.
32. Vita G, Bellinghieri G, Trusso A, Costantino G, Santoro D, Monteleone F, Messina C, Savica V. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 1999; 56: 232-237.
33. Kurata C, Uehara A, Sugi T, Ishikawa A, Fujita K, Yonemura K, Hishida A, Ishikawa K, Tawarahara K, Shouda S, Mikami T. Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron* 2000; 84:312-319.
34. Kouakam C, Lacroix D, Zghal N, Logier R, Klug D, Le Franc P, Jarve M, Kacet S. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. *Heart* 1999; 82:312-318.
35. ESC/NASPE Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17:354-81.
36. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and blood pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59:178-93.
37. Dheenans S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:624-630.
38. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *British Medical Journal* 1982; 285:916-918.
39. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ. The value of the cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1988; 8:491-498.

40. Bozkurt A, Birand A, Kudaiberdieva GZ. Myokard infarktüsü sonrası kalp hızı değişikliğinin klinik ve ekokardiyografik bulgularla ilişkisinin değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 153-157.
41. Benditt DG, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S. Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: Rationale and proposed protocols. *PACE* 1991; 14:1528-1537.
42. Sutton R, Bloomfield DM. Indications, methodology and classification of results of tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1999; 84:10-19.
43. Mandelbaum A, Ritz E. Vena cava diameter measurement for estimation of dry weight in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Supp 2):24-27.
44. Sherman RA. Modifying the dialysis prescription to reduce intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 4):18-25.
45. Sherman RA, Torres F, Cody RP. Postprandial blood pressure changes during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:37-39.
46. Donauer J, Kölblin D, Bek M, Krause A, Böhler J. Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects. *Am J Kid Dis* 2000; 36: 115-123.
47. Jost CMT, Agarwal R, Khair-El-Din T, Grayburn PA, Victor RG, Henrich WL. Effects of cooler temperature dialysate on hemodynamic stability in "problem" dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 606-612.
48. Sherman RA, Rubin MP, Cody RP, Eisinger RP. Amelioration of hemodialysis-associated hypotension by the use of cool dialysate. *Am J Kid Dis* 1985; 5:124 -127.
49. Sherman RA, Bialy GB, Gazinski B, Bernholc AS, Eisinger RP. The effect of dialysate calcium levels on blood pressure during hemodialysis. *Am J Kid Dis* 1986; 8:244-247.
50. Fleyenn JJ, Mitchell MC, Caruso FS, McElligott MA. Midodrine treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Clin Nephrol* 1996; 45:261-267.
51. Cruz DN, Mahnensmith RL, Perazella MA. Intradialytic hypotension: Is midodrine beneficial in symptomatic hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 1997; 30:772-779.
52. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Wolfe D, Lorton M, Madu E. Fluxetine hydrochloride for the treatment of severe refractory orthostatic hypotension. *Am J Med* 1994; 97:366-368.
53. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip K, Brewster P. Use of sertalalin hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:490-494.
54. Di Giromalo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1227-30.
55. Kelsey JE, Nemeroff CB. Sertraline. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2000; 2451-2455.
56. Yalcin AU, Sahin G, Erol M, Bal C. Sertraline hydrochloride treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Blood Purif* 2002; 20:150-153.
57. Lindberg JS, Copley JB, Melton K, Wade CE, Abrams J, Goode D. Lysine vasopressin in the treatment of refractory hemodialysis-induced hypotension. *Am J Nephrol* 1990; 10:269-275.