

T.C.  
OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

131918

HEMODİYALİZE BAĞLI HİPOTANSİYONU OLAN  
HASTALARDA SERTRALİN HİDROKLORÜR'ÜN  
KARDİYAK OTONOMİK FONKSİYONLAR ÜZERİNE  
ETKİSİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Garip ŞAHİN

Tez danışmanı:  
Prof. Dr. A. Uğur YALÇIN

ESKİŞEHİR 2003

131918

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>2</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>3</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>27</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>51</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>57</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>59</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

## KISALTMALAR

<b>DBH :</b>	Diyalize Bağlı Hipotansiyon
<b>UF :</b>	Ultrafiltrasyon
<b>SDBY:</b>	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>PVD:</b>	Periferik Vasküler Direnç
<b>KD :</b>	Kardiyak Debi
<b>ON:</b>	Otonom Nöropati
<b>KHD:</b>	Kalp Hızı Değişkenliği
<b>GSA:</b>	Güç Spektral Analizi
<b>HF:</b>	Yüksek Frekans (High Frekans)
<b>LF:</b>	Düşük Frekans (Low Frekans)
<b>LF/HF:</b>	Sempatovagal Balans
<b>KBY:</b>	Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>BİA:</b>	Bioimpedans Analizi
<b>VKİÇ:</b>	Vena Kava İnferyör Çapı
<b>SÖ:</b>	Sertralin tedavisi Öncesi
<b>SS:</b>	Sertralin tedavisi Sonrası
<b>AD:</b>	Anlamlı Değil
<b>EF:</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>ÜAO:</b>	Üre Azalma Oranı
<b>DSTS:</b>	Diyaliz Seansı Tedavi Süresi
<b>GOKB:</b>	Giriş Ortalama Kan Basıncı
<b>EDOKB:</b>	En Düşük Ortalama Kan Basıncı
<b>ÇOKB :</b>	Çıkış Ortalama Kan Basıncı
<b>SSRI:</b>	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
<b>DSV:</b>	Diyastol Sonu Volüm
<b>MIBG:</b>	Meta-iodobenzylguanidine

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hemodiyaliz sırasında gelişen hipotansiyon diyaliz seanslarının % 15-30'unda karşılaşılan çözümü zor bir sorundur (1). Patogenetik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber diyalize bağlı plazma osmolaritesindeki hızlı değişime bağlı ekstrasellüler sıvı kompartmanının kontraksiyonu, sıvının agresif ultrafiltrasyonu (UF) (2), adenozin ve nitrikoksit gibi mediatörler üzerinde durulmuştur (3,4).

Son zamanlarda ise sıklıkla intradiyalitik hipotansiyon gelişen hastalarda volüm kontraksiyonuna verilen farklı yanıtlardan otonom nöropati varlığı ve uygunsuz santral sempatik düzenlenmenin sorumlu olduğu söylenmektedir (4). Normalde diyaliz sırasında vücuttan uzaklaştırılan sıvıya bağlı gelişebilecek hipotansiyonu önlemek için santral sempatik aktivitede artış olması gerekirken bu hastalarda uygunsuz bir şekilde sempatik aktivite ani olarak baskılanmaktadır. Mekanizma nörokardiyojenik senkop ve idiopatik ortostatik hipotansiyona benzemektedir (5,6).

Kalp hızı değişkenliği (KHD) kardiyak otonom nöropati tanısında kullanılan kantitatif bir testtir. Daha önceki çalışmalar ile üremik hastalarda özellikle hipotansiyon eğilimi olanlarda KHD'nin bozuk olduğu gösterilmiştir. Head-up tilt testi yine noninvaziv bir test olup senkop ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Nörokardiyojenik senkop tanısında en kıymetli test olarak kabul görmektedir (6-9).

Sertralin; santral selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) sınıfından sık kullanılan ciddi yan etkisi olmayan ve iyi tolere edilebilen bir antidepresan ilaçtır. Sertralin belirgin doz azaltımına gereksinim duyulmaksızın son dönem böbrek yetmezlikli olgularda (SDBY) kullanılabilir (10).

SSRI ilaçların uygunsuz santral sempatik yanıtı düzeltici etkileri idiopatik ortostatik hipotansiyon ve nörokardiyojenik senkoplu hastalarda

tanımlanmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda 4 haftalık sertralin tedavisinin hemodiyaliz hastalarında hipotansiyon epizotlarının sayısında ve girişim gereksinimi açısından belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (10).

Bu çalışmada sertralin'in diyalize bağlı hipotansiyonu (DBH) olan hastalarda kardiyak otonom fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.



# GENEL BİLGİLER

## 1. HEMODİYALİZ HİPOTANSİYONU

### 1.1 KLİNİK ÖNEMİ VE BULGULARI

Diyalize bağı hipotansiyon (DBH), diyaliz tedavi seanslarının %15-30'unda rastlanan hemodiyalizin en sık görülen komplikasyonudur (1). DBH oluşumundaki major 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 kompensatuvar olarak volüm depleksiyonunda düzelme olur. Hastaların bir subgrubunda ise semptomatik DBH, hemodiyaliz seanslarının % 50'den fazlasında görülmektedir (3,4).

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

Hemodiyaliz tedavisi şu anda dünyada akut ve kronik böbrek yetmezliği olan 1 milyon hastada kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 210.000'den fazla hasta hemodiyaliz merkezlerine gitmekte olup, 1996 yılında bu hastaların %96.4'ü haftada 3 kez diyaliz tedavisi almaktadırlar (6,7).

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 hastalarda 30 mmHg'ye kadar olan düşüş ile karakterizedir (1,6,8).

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda gelişen DBH, hemodiyaliz tedavisi gören hastaların önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1-4,9). Hemodiyaliz ünitelerinde, kan basıncında şiddetli ve çok hızlı düşüş gösteren hastalarla çok sık karşılaşmaktadır. Bu hipotansif ataklar da, ek olarak; kas krampları, bulantı, kusma, baş dönmesi, şiddetli yorgunluk, halsizlik, esneme hareketleri gibi morbiditeyi artıran durumlara sık rastlanmaktadır. 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 (myokard iskemisi ve aritmiler) gelişimi mortaliteyi artıran yaşam süresini kısaltan önemli DBH komplikasyonlarıdır (1-4, 9-11).

## **1.2.DİYALİZE BAĞLI HİPOTANSİYON NEDENLERİ**

DBH'un birçok faktöre bağlı olarak meydana geldiği bilinmektedir. (8,12-21)

- 1- Plazma osmolalitesinde ekstrasellüler sıvının hücrelere girişine neden olan hızlı düşüş
- 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 yada tamponadlı perikardiyal effüzyon 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

### 1.3 PATOFİZYOLOJİ

DBH'un patofizyolojisi 1991 yılında gözden geçirilmiştir (4). Temel prensipler değişmemiş olup hala o kurallara başvurulmaktadır.

Tipik bir diyaliz hastasındaki kan hacmi 4,5 L'dir. Plazma hacmi ise 3 L'dir (22,23). Haftada 3 kez hemodiyaliz tedavisi gören ve 1,5 kg/gün kilo artışı olan hastalarda her diyaliz seansında 3 L sıvı uzaklaştırılmalıdır. Bu işlem yalnızca kompensatuvar mekanizmaların aktivasyonu değil ayrıca kan basıncında da düşüğe neden olmaktadır (22,23).

Kompensatuvar mekanizmalar ise kardiyak performans, plazmanın yerine konması, pasif vazokonstriksiyon ve aktif arteriyel tonus artışıdır (23).

#### 1.3.1 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 sirkülatuvar yatak kapasitesini azaltabilir: Aktif refleksi yönetilen venokonstriksiyon ve azalmış bölgesel venöz dolumdur (4,24).



### **Hipovolemide venöz kapasitelerini 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 (24). Splenik bölgede küçük bir tonus azalması kalbe dönen volümde azalmaya ve kardiyak debide azalmaya neden olabilir. Dolaşım sistemindeki venöz tonus, vazoaktif hormonlardan ve sempatik sinir sisteminden etkilenir. Ancak, dolum basıncına da yanıt verir (4,24).

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 ve sonucunda venöz dilatasyona, sonuçta da venöz kapasitansdaki bozulmalara neden olduğunu açıklamaktadır (4,24).

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 tonüsünün ayarladığı, artan basınç tarafından kontrol edilir. Hipovolemide insanlarda kutanöz yatakta venokonstrüksiyon refleksinin rolü tartışmalıdır (4,24).

#### **• Artmış kalp hızı ve kontraktilitesi**

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

**Kontraktilite:** Hipovolemide kardiyak debiyi potansiyel olarak artırabilme özelliğine sahip ikinci bir hemodinamik mekanizma, artmış kardiyak kontraktilitedir. Ama yine de kardiyak debiyi belirleyen kalbe dolan kandır, 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 (4,11,24).

### **1.3.2. 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 (4,24-27). Bu reflekslerin aktivitesi peroneal sinir bölgesinin mikronörografisiyle direk olarak ölçülebilir (19).

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 (4,24).

Daha ciddi hipovolemik streste 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 (4,19,25,26).

## 1.4 HEMODİYALİZ HİPOTANSİYONU PATOGENEZİ

Diyaliz seansları arasında biriken sıvı ultrafiltrasyonla (UF) alınır. UF ile alınan sıvı sonucunda intravasküler kompartmanda sıvı kaybı olur ve bu sıvının interstisyel alandan karşılanamaması nedeni ile kan volümü azalır. İnterstisyel ve intravasküler alanlar arasındaki sıvı 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 interstisyel kompartman aşırı sıvı yüklü iken bile hipovolemi oluşabilir (11). **Tablo 1**'de DBH'da kabul edilen mekanizmalar görülmektedir (28).

**Tablo 1. Diyalize bağlı hipotansiyonda kabul edilen mekanizmalar**

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

## **1.4.1 Kan volümünün korunması**

### **1.4.1.a. Hastaya bağlı faktörler**

#### ***Sıvı durumu:***

Diyaliz öncesinde hasta hipervolemik ise interstisyel kompartman iyi hidrate olmuştur ve interstisyel 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 (4,11,22,29).

#### ***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).

### **1.4.1.b. Diyaliz tedavisine ilişkin faktörler**

#### ***UF hızı:***

UF hızı kan hacminin korunmasında önemli bir faktördür. Plazma volümünde önemli bir düşüşün aşırı hızlı bir UF yapılmasıyla daha da hızlandırıldığı görülmüştür (22).

#### ***Diyaliz sıvısındaki sodyum konsantrasyonu:***

Kan hacminin, düşük sodyum konsantrasyonlu diyalizde, plazmaya eşit ya da yüksek sodyum konsantrasyonlu diyalize göre bozulduğu iyi bilinmektedir (11,13). 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 (13).

### ***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 olacaktır (4,8,11,22,30).

### **1.4.2 Kardiyovasküler regülatör mekanizmalar**

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

$\text{Kan basıncı} = \text{PVD} \times \text{KD}$ 'dir (11).

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 (11,31). Otonom sinir sisteminin (OSS) sempatik ve parasempatik yollarına fonksiyonel olarak ayrılmış hem afferent hem efferent kolları beyin sapı ile ilişkilidir. Bu liflerdeki defektlerin de nörokardiyojenik senkop patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (31,32,33).

SDBY'li hastalarda kan basıncının ve kalp hızının otonomik kontrolünü regüle eden periferik sinir liflerinin, üremik toksinlerin etkisi ile fonksiyonlarını kaybettikleri bilinmektedir (34).

### 1.4.3 OTONOM NÖROPATİ

#### Üremik otonomik nöropati:

Otonom disfonksiyon, sürekli diyaliz tedavisi gören hastaların % 50'sinden fazlasında görülür (34,35). Diyaliz sırasında hipotansiyona neden olduğu için klinik açıdan çok önemlidir (35). Otonomik disfonksiyon DBH oluşumunda vasküler değişikliklerin önemli düzenleyicisidir (14,19,36,37). Bu hastalarda kan basıncının düşmesine otonomik regülasyon ile ilgili sorunların yol açtığı düşünülmektedir. Ama yine de hemodiyaliz hastalarında persistan hipotansiyona neden olan otonomik mekanizmalar açıklanamamıştır (14,38).

Kardiyopulmoner reseptörler ve arteriyel baroreseptörlerin bozukluğu gibi klasik otonomik disfonksiyon yaşlılarda, diyabetik ve kalp hastalığı olanlarda sık görülür (1-3,14,37). Sempatik sinir sisteminin aktivitesinin azaldığı ve parasempatik aktivitenin arttığı Bezold-Jarisch refleksinin aktivasyonu UF ile birlikte ani intradiyalitik hipotansiyona neden olacak şekilde gelişebilir (19,39).

Otonomik disfonksiyonun üremik komponenti DBH'da önemlidir; özellikle de kronik olarak diyaliz tedavisi altındaki hastalarda görülür (2,3,14,19,36,37,40).

Üremik hastalar da impotans, postural halsizlik, gastrik şişkinlik veya mide boşalmasında gecikme, barsak disfonksiyonu ve azalmış terleme en sık semptomlardır (34).

Üremik hastalarda sempatik ve parasempatik hasar birlikte görülür. Ancak en sık afferent lezyonlardan kaynaklanan parasempatik nöropati, sempatik hasardan daha sık görülür. Üremik hastaların %14-34'ünde parasempatik nöropati tek başına görülürken, %18-24 vakada kan basıncı (sempatik sistem) düşüklüğü ile birlikte dir (43,45).

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 (19,34-37,41,42).

Son zamanlarda kullanılan I<sup>123</sup> – meta-iodobenzyguanidine (MIBG) myokard sintigrafisi, sempatik sinirlerin MIBG tutmasına bağlı olarak sempatik nöropatiyi değerlendirebilen bir yöntemdir (36). Üremik hastalarda MIBG'nin kardiyovasküler ve solunum sistemi uptakenin değerlendirilmesi otonom sempatik fonksiyonun göstergesi olarak çalışıldı (44). Kurata ve ark. MIBG'yi sempatik aktivite markırı olarak kullanarak diyaliz tedavisi olan üremik hastalarda kardiyak aşırı aktivite ve muhtemel pulmoner anormallikleri göstermişlerdir (44). Kalp hızı değişikliğinin (KHD) güç spectral analizi (GSA) ise üremik hastalarda otonom yetersizliği aydınlatmada sempatik–parasempatik (sempatovagal balans) dengenin, nöral bozuklukla olan senkop ve kardiyovasküler hastalıklardaki kardiyak otonomik fonksiyon değerlendirmesinde önemlidir (36,43,46-48).

Son zamanlarda DBH ile nörokardiyojenik senkop ve idiopatik ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon nedeni ile olan hemodinamik instabilite ile karakterize hastalıklar arasında patogenetik benzerlikler belirtilmiştir (19,49). Santral sempatik çıkışın paradoksal geri çekilmesi, bu hastalıkların patofizyolojisini oluşturur (43). Nörokardiyojenik senkop tanısında da head-up tilt testi non invaziv bir test olarak önemli yer tutmaktadır (32).

### **Otonom nöropati testleri :**

Otonom nöropatinin (ON) erken bulguları ayağa kalkmak, derin nefes almak gibi durumlarda kalp hızı yanıtındaki değişikliktir. Bu bulgudan yola çıkarak otonom nöropatinin tanısı ve araştırılması amacıyla basit, kantitatif ve invaziv olmayan 5 adet kardiyovasküler otonomik fonksiyon testi kabul görmüştür (34,41,50-53). Son zamanlarda kantitatif ölçümlere gerek

duyulması üzerine PSA ile KHD, I<sup>123</sup> -MIBG ve head-up tilt testleri kullanılmaktadır (36,43).

## **A-Kantitatif olmayan testler**

### **1. Parasempatik fonksiyonu ölçen testler**

**İstirahat taşikardisi:** Normalde istirahat esnasında parasempatik etkiyle bradikardi olması gerekirken kardiyak vagal denervasyon nedeniyle sempatik sistem ağırlık kazanmakta ve istirahat taşikardisi ortaya çıkmaktadır.

**Derin solumaya kalp hızı yanıtı:** Kardiyak vagal denervasyon sonucu, derin inspiyumda kalp hızında normalde olması gereken hızlanma ve güçlü ekspiyumda olması gereken yavaşlama azalmıştır. Erken kardiyak otonom nöropatiyi göstermesi açısından çok duyarlı ve yapılması çok basit olan bu test yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bir monitör veya elektrokardiyografi eşliğinde yapılır. Altı kez derin nefes alıp, verirken çekilen EKG'de (5 sn nefes alır, 5 sn nefes verir), 6 solunum siklusunun maksimum ve minimum hızları bulunup, ortalamaları hesaplanır. Maksimum ortalamasından minimum ortalaması çıkartılır, atım/dk olarak ifade edilir (34,41,54) (Tablo 2).

**30/15 oranı:** Yatmakta olan bir kişi ayağa kalkınca kalp hızında ani ve hızlı bir artış olur ve hemen sonra kalp yavaşlar. Kardiyak vagal denervasyon sonucu kalp hızında beklenen ani ve hızlı artış olmaz. EKG'nin unipolar derivasyonları bağlanmış olan hasta ayağa kaldırıldıktan sonraki 30. kalp atımının R-R aralığı 15. kalp atımının R-R aralığına bölünür (41,53) (Tablo 2).

**Valsalva oranı:** Hasta 10 sn süresince, civalı bir manometre bağlanmış içi boş bir cisme 40 mmHg basınçta üfler. Üfleme esnasındaki maksimum kalp hızı, üfleme bittikten sonraki minimum kalp hızına bölünür (41,54) (Tablo 2).

### **2. Sempatik fonksiyonu ölçen testler:**



**Ayağa kalkınca kan basıncındaki değişiklik (postural hipotansiyon):** Ayağa kalkan bir kişide yaklaşık 700 ml kan splenik alanda ve bacaklarda göllenir, kardiyak debi %20-50 azalır. Ayağa kalkınca kan basıncının normale gelmesi bir reflekstir. Bu refleks baroreseptörlerden kalkan afferent uyarıyı ve kardiyovasküler sisteme ulaşan sempatik efferent uyarıyı içerir. Sonuçta splenik yatakta ve bacak kaslarında sempatik vazokonstriktör tonus güçlenir, kalp hızı ve kontraktilitesi artar. Bu refleks arkının herhangi bir noktasındaki bozukluk postural hipotansiyonla sonuçlanır. Otonom nöropatili hastalarda ayaktaiken periferik vazokonstriksiyon bozulmuştur ve muhtemelen splenik kan akımında beklenen azalma olmamaktadır.

Ayağa kalkan bir kişide sistolik kan basıncında 30 mmHg ve daha fazla bir düşme postural hipotansiyon olarak tanımlanır. Otonom nöropatili ve postural hipotansiyonlu olgularda diğer nöropatilere göre mortalite artmıştır. Normalde gece boyu düşük seyretmesi gereken kan basıncı postural hipotansiyonlu olgularda yüksektir.

Postural hipotansiyon tanısı basitçe yatarken ve ayağa kalkınca kan basıncını ölçmekle konur. Bazı olgularda kan basıncı hemen ayağa kalkınca düşmeyebilir, bu nedenle 2 dk ayakta durduktan sonra da ölçülmelidir (54) (Tablo 2).

**Handgrip (izometrik kontraksiyon) testi:** İzometrik kas egzersizi yapan kişide kalp debisi ve kan basıncı artar. Hasta 5 dk süreyle bir Handgrip dinamometresi yardımıyla maksimum istemli kontraksiyonun % 30'unu yapar. Test süresince her dakika kan basıncı ölçülür. Handgrip dinamometresinin gevşetilmesinden hemen önceki diastolik basınç artışı, teste başlamadan önceki diastolik basınç ile karşılaştırılır. Artış 16 mmHg'yi geçerse normal cevaptır. Artış <10mmHg ise anormal olarak değerlendirilir. Bu test daha çok araştırma için kullanılır (41,54) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Kardiyak otonom fonksiyon testi sonuçlarının değerlendirilmesi

<b>A. Parasempatik testler (kalp hızı testleri)</b>	<b>Normal</b>	<b>Sınırdaki</b>	<b>Anormal</b>
•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>B. Sempatik testler (kan basıncı testleri)</b>			
•Ayağa kalkınca kan basıncı cevabı (mmHg)	≤10	11-29	≥30
•Handgripe kan basıncı cevabı (mmHg)	≥16	11-15	≤10

## **B.Kantitatif testler:**

### **1.Kalp hızı değişkenliği (KHD):**

Kalp hızı değişkenliğinin (KHD) güç spektral analizi (GSA) sempatovagal ileti değerlendirmesi ve nöral bozuklukla olan senkop ve kardiyovasküler hastalıklardaki kardiyak otonomik fonksiyon değerlendirmesinde kantitatif bir yöntem olması nedeni ile önemlidir (43,46-48). KHD'nin klinik kullanımı; hipertansiyon, kronik konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve özellikle son dönemlerde ağırlıklı olarak akut miyokard infarktüsünde otonomik disfonksiyonu ölçmek ve prognozu belirlemektir. Yine diyabetik ve üremik otonom nöropatiyi de tanımlamada oldukça önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır (47,55,56). 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 (47,48). Son belirtilen, normalize güç değerlerinin (LFNU) sinüs düğümünün sempatik modülasyon cevabını yansıttığı ve mutlak gücün

düşük frekans/ yüksek frekans oranının sempatovagal balans (LF/HF) markırı olduğudur (47). Bununla beraber kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda, spesifik KHD'i komponentinde değişiklikleri (bozuklukları) rapor eden çalışmalar vardır (34,36,37,44). Nitekim GSA'i , üremide kardiyak otonomik disfonksiyonu gösteren bir yöntemdir (19).

### **2- I-123 MIBG Miyokardiyal sintigram:**

Son zamanlarda otonomik disfonksiyonu tanımlamada kullanılan diğer bir önemli kantitatif testtir. I<sup>123</sup>- MIBG ile spect yapılan üremik hastalarda MIBG'nin kardiyovasküler ve solunum sistem uptake'nin değerlendirilmesi, otonom sempatik fonksiyonun önemli göstergesidir (36,44).

### **3-Head-up tilt testi:**

Tilt testi (TT) son 15 yıl boyunca açıklanamayan senkoplu hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmakta olup; bu tekniğin nörokardiyojenik (vazovagal) senkoba duyarlılığın saptanmasında oldukça etkili olduğu kabul edilmektedir. Test vazovagal senkobun oluşmasını kolaylaştıran ortostatik bir ortam sağlamakta ve özellikle yapısal kalp hastalığı bulunmayan kimselerde görülen senkobun değerlendirilmesinde yüksek tanısal değer taşımaktadır. Test temel olarak, karotis sinüs masajı negatif olan ve öyküden senkobun tanısının ortaya çıkarılmadığı yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda kullanılmaktadır (57,58,59). Tilt testi sonuçlarında vasovagal senkoplar için Sutton ve ark. tarafından kullanılan sınıflama kabul görmektedir (60).

**Tip 1-Karışık tip vazovagal senkop:** TT sırasında hem kalp hızında hem de kan basıncında düşme kaydedilir (60).

**Tip 2-Kardiyoinhibitör vazovagal senkop:** Senkop sırasında ciddi bradikardi ya da asistolinin varlığı ile karakterizedir. Tip 2A; asistol olmadan gelişen kardiyak inhibisyondur. Tip 2B; asistolinin eşlik ettiği kardiyoinhibisyondur (60).

**Tip 3-Saf vazovagal senkop:** Belirgin bradikardi olmaksızın hipotansiyon olmasıdır (60,61).

## 1.5.DİYALİZE BAĞLI HİPOTANSİYONUN ACİL

### TEDAVİSİ:

Semptomatik hipotansiyon sırasında ;

\*UF durdurulmalı ya da oranı düşürülmelidir.

\*Hasta trendelenburg pozisyonuna getirilmelidir.

\*Kan akış hızı azaltılmalıdır.

\*Mannitol yada salin 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 (11).

## 1.6. DİYALİZE BAĞLI HİPOTANSİYONUN

### ÖNLENMESİ

#### 1.6.1 PLAZMA VOLÜMÜNÜN KORUNMASI

##### 1.6.1.A. Diyaliz periyodları 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 (18).

##### 1.6.1.B. 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 periyodlarda 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 interstisiyel sıvı boşluğun büyüklüğüdür. Hastalar kendi gerçek kuru ağırlıklarının altında tutuldukları zaman DBH daha sık görülür.

Kuru ağırlığı belirlemede deneme yanılma yolunun dışında;

**\*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 (4,11,18,62).

#### **1.6.1.C. UF hızı-oranının belirlenmesi:**

UF hızının şekli ve oranı DBH gelişiminde önemlidir.

\*UF oranı daha yavaş olduğu zaman ekstra vasküler boşluktan olan kompensatuvar yeniden dolma daha iyi olur (interstisyel boşluk önemli).

\*Tedavi sırasında nonlinear UF hızı kullanmak geniş olarak denenmiş ve pekçok 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 (1,63).

#### **1.6.1.D. Diyalizat sodyumu ve sodyum modelingi :**

Yüksek sodyum konsantrasyonlu diyaliz mayisinin kullanımı (140-146mEq/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 150mEq/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 140mEq/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 (13,20,29).

#### **1.6.1.E Kan hacminin izlenmesi:**

Plazma hacmini izleme yöntemiyle, semptomatik hipotansiyon gelişmeden önce plazma volümündeki düşüşü belirlemek mümkündür. Eger plazma volümünde fazla bir düşüş olursa UF hızı düşürülerek daha fazla semptomatik hipotansiyon gelişmesi engellenebilir (29).

### **1.6.2.KARDİYOVASKÜLER PERFORMANSI İYİLEŞTİRME**

#### **1.6.2.A.Vazoaktif medikasyon:**

Hipovolemiye vasküler yanıtı, etkileyebileceğinden dolayı semptomatik hipotansiyon şüphesi olan hastalarda diyalizden önceki sabah vazoaktif medikasyondan kaçınılması önemlidir (11).

#### **1.6.2.B.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'da etkilidir (64).

#### **1.6.2.C. 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 (11,65).

#### **1.6.2.D. 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 geleneksel olarak kullanıldığı değerden daha düşük değerlere çekersek ısı kaybına olanak verir ve DBH görülme sıklığı dramatik olarak azalır (63). Soğuk diyalizat kullanımıyla hemodinamik stabilite iyileştirilebilir (35-36°). Bu sempatik aktivitedeki artışla birlikte, venöz tonüs, vasküler direnç ve kardiyak kontraktilitede artış yoluyla sağlanmaktadır. Diyalizat sıvısındaki küçük düşüşler dahi (1,1°) intradiyalitik kan basıncını artırırken; küçük yükselmelerde (1,1°) DBH görülme sıklığını arttırmaktadır (66-68).

#### **1.6.2.E. Membranlar:**

İlk çalışmalardan birinde sellülöz 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 (63).

#### **1.6.2.F. Diyalizat kalsiyumu:**

Diyaliz sırasındaki serum içindeki iyonize kalsiyum (Ca) düzeyleri myokardiyal kontraktiliteyi etkilemektedir. Bu da sonuçta kan basıncını etkilemektedir. Birçok çalışmada 3.5mEq/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 (17,69).

### **1.6.2.G. Diyalizat potasyum ve magnezyumu:**

Hipokalemi kardiyak inotropiyi bozarak otonom disfoksiyonu 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'na neden olduğu bilinmektedir (63).

### **1.6.2.H. Bikarbonatlı diyalizat:**

Bikarbonat tüm yeni diyaliz makinalarına uygulanabilmektedir. Bikarbonatlı diyaliz ile kan basıncı daha iyi seyretmekteyken bikarbonat ile asetat diyalizi arasındaki maliyet farkı minimaldir. Kanda asetat birikimi hipotansiyon ve kardiyak foksiyonları bozabilecek şekilde kalpteki enerji metabolizması üzerinde negatif etkilerin gelişimini destekleyebilen vazodilatör aktiviteye neden olur (30,40).

### **1.6.2.I. FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNTEMLERİ:**

Otonomik disfonisyona bağlı DBH ile nörokardiyojenik senkobun patogenezinde benzerlik olduğunu söylemiştik (19,49). Santral sempatik çıkışın paradoksal geri çekilmesi, bu hastalıkların patofizyolojisini oluşturur (43). DBH'nu önlemede çeşitli koruyucu manevralar etkisiz olunca birçok farmakolojik ajan tedavide kullanılmaya başlanılmıştır. Kullanılacak medikasyon, ana kan hacmini 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  $\alpha$ -1 (venokonstrüktif) etkileri koruyabilen, zararlı  $\beta$ 1 (kardiyak sitümüstasyon)'leri azaltan özellikleriyle ayrılmalıdır. Bu ajanlardan parenteral kullanımlı olanlar cazip gelmemektedir. Bunlardan birkaç tanesi iyi tolere edilmiştir; **karnitin, mitodrine, sertralin** (10).



### ◆ KARNİTİN:

Karnitin, düz kaslar ve kalp kası hücrelerindeki mitokondrilere yağ asitlerini toplamada gerekli önemli bir ko-faktördür. SDBY’i 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 (10).

Etkisi, vasküler düz kaslarda ve kalp kası fonksiyonlarında ilerleme yapmasına bağlanabilir. İntravenöz kullanımı dezavantaj olmasına karşılık, karnitin yetersizliği olan DBH’u olan hastalarda 20 mgr/kg (diyaliz sırasında) olarak intravenöz karnitin tedavisine başlamak ve kan basıncı yanıtını monitörize etmek uygun yöntemler arasındadır (10,70).

### ◆ MİTODRİN:

Mitodrin selektif  $\alpha$ -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 (67,71,72).

Mitodrine yaklaşık 30 dk önce başvurulduğunda (doz aralığı 2,5-30mgr) hemodiyaliz sırasında ve hemodiyaliz bittikten sonra kan basıncındaki düşmeyi durdurduğu gözlenmiştir. Prospektif çalışmalar kullanılarak, şiddetli DBH’lu ve diğer müdahalelere dirençli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Ortalama 10 mgr tek dozun etkili olduğu yine yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (67,71).

SDBY’i 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 (67,71-73).

#### ◆ SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

Nörokardiyojenik senkop ve DBH'un patofizyolojisi benzemektedir (19,49). Santral sempatik çıkışın paradoksal geri çekilmesi, bu hastalıkların patofizyolojisini oluşturur (43). Birkaç çalışma santral serotonerjik yolda anormal cevap olduğunu göstermiş ve selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin nörokardiyojenik veya idiyopatik ortostatik hipotansiyonu olan hastaların semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir (31,33,74-76).

SSRI'lerin terapötik etkisinin presinaptik serotonerjik sinir uçlarında serotonin reuptake'ni inhibe etme yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. SSRI'lerin diğer nörotransmitter sistemler üzerinde de etkileri vardır. SSRI'lerini karşılaştırılan çalışmalarda major depresyon tedavisindeki etkinlikleri arasında fark saptanmamıştır (77).

Majör depresyon dışında; nörokardiyojenik senkop, ortostatik hipotansiyon, vasovagal senkop gibi durumlarda da kullanıldığını gösteren çalışmalar vardır (74-76).

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.

#### **SERTRALİN:**

SSRI grubunun önemli bir üyesi olan sertralin son zamanlarda yapılan çalışmalarda DBH'da semptomların azaltılması ve hipotansiyonun iyileştirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (49,78). 50-100mgr/gün dozda yan etkilerinin gözlenmediği ve etkisinin 7-10 günde başlayacağı, 4 haftada tam olarak etkili olabileceği bilinmektedir (77).

Dheenan ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışma ve bizim daha önce yaptığımız prospektif çalışma sertralin hidroklorid tedavisinin (SSRI

olan) hemodiyaliz sırasında DBH olan hastaların hemodinamik parametrelerde düzelme ile ilişkiyi gösterdi (49,78).

Sertralin 50-100mgr'a kadar olan dozlarda DBH periyodlarını azalttığı gibi hipotansiyonu tedavi etmek için gereken çeşitli müdahaleleri de azalttığı gösterilmiştir. Yine yapılacak prospektif çalışmaların DBH'u olan hastalarda sertralinin önemi açısından daha çok bilgi sağlayacağı belirtilmektedir (10,75,78).

### ◆ DİĞERLER

#### Vazopressin:

Intranazal lizin vazopressin'in 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 (10,70). Bu mekanizmadan yola çıkarak Lindberg ve ark.'nın DBH'u olan hastalarda yaptıkları çalışmada intranazal lizin vazopressin'in geçiçi olarak kan basıncı stabilitesini diyaliz sırasında sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir. Lizin vazopressin verilen grupta yine hipotansiyon için sodyum infüzyonu ihtiyacını azaltmıştır (79). Koroner arterlerde spazm yapabileceği için koroner arter hastalığı olanlarda kullanımına dikkat edilmelidir. Günümüzde rutin kullanıma girmemiştir (80).

\*Efedrin, fludrokortizon, kafein de DBH'u olan hemodiyaliz hastalarında kullanılan farmakolojik tedavi ajanları arasındadırlar. Bu ilaçların da diyaliz sırasında ve diyaliz sonrasında hipotansiyon epizodlarını azalttıkları ve hipotansiyonu önlemek için gerekli manevraları azalttıkları bilinmektedir. Ancak kesin kullanım endikasyonları için çalışmalar devam etmektedir. Kullanım alanları klinikler arasında farklılık göstermektedir (10).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır. Etik komite tarafından uygun bulunmuş ve tüm vakalara çalışma hakkında bilgi verilmiştir.

Çalışmaya en az bir yıldır hemodiyaliz tedavisi altındaki son dönem böbrek yetmezlik (SDBY)'li, 5 kadın, 5 erkek 10 DBH'u olan (yaş ortalaması  $43.7 \pm 12.614$  yıl, yaş aralığı 20-60) (**grup 1**) ve 3 kadın, 7 erkek 10 DBH'u olmayan (yaş ortalaması  $40.800 \pm 14.335$  yıl, yaş aralığı 20-60) (**grup 2**) toplam 20 hasta alındı. SDBY'nin sebepleri ; 8 hastada hipertansif nefroskleroz, 6 hastada kronik glomerulonefrit, 1'inde kronik pyelonefrit, 1'inde polikistik böbrek hastalığı ve 4 hastada nedeni bilinmiyordu.

Diğer yandan 10 sağlıklı (böbrek hastalığı olmayan) kişi kontrol grubu olarak alındı (**grup 3**). 5'i erkek 5'i bayandı, ortalama yaşları  $34.5 \pm 12.7$  idi. Bu gruptakilerin 6'sı minör depresyon, 3'ü panik bozukluk, 1'i obsesif hastalık nedeni ile SSRI tedavisine ihtiyaç duyan kontrol grubuydu.

### Çalışmadan dışlanım kriterleri:

- 1) Diyabetes mellitusu olan hastalar
- 2) Amiloidozu olan hastalar
- 3) Bilinen kardiyovasküler sistem hastalığı, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi yapısal kalp hastalığı olanlar
- 4) Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyon değerinin %50'nin altında olanlar
- 5) Antihipertansif ilaç kullanan hastalar

### **Çalışmadan çıkarılma nedenleri:**

1)Çalışma sırasında sertralin ile ilişkilendirilebilecek yan etki gözlenmesi

2) Hastanın çalışmadan çıkarılma isteği

Tüm hastalar haftada 3 gün, 4-5 saat diyalize alınıyordu. Diyalizde disposbl düşük akım semisentetik membranlar kullanıldı ve volümetrik diyaliz makinası 35 mEq/lt konsantrasyonlu bikarbonat, 142 mEq/lt sodyum, 1.75 mmol/lt kalsiyum, 2.0 mEq/lt potasyum 1,5 mEq/lt magnezyumlu idi. Banyo sıcaklığı 35-36 °C idi. Makinalar, diyaliz sırasında sürekli ultrafiltrasyon ile total interdiyalitik kiloya ulaşmaya programlandı.

Hastaların kardiyak durumları klinik semptomlar, EKG, iki boyutlu doppler EKO ile değerlendirildi. Aktif koroner kalp hastalığı, sistolik disfonksiyon (EF %55'in altı) ve sol ventrikül hipertrofisi olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların hiçbiri antihipertansif ve/veya nitrat kullanmıyordu.

Çalışma öncesinde fizik muayene, PA akciğer grafisi ve USG ile vena kava inferior çapı (VKİÇ) ölçülerek hastaların optimum kuru ağırlığı sağlandı. Hastalara agresif ultrafiltrasyon yapılmadı. Tüm VKİÇ ölçümleri hemodiyalizden 60-90 dk sonra aynı radyolojist tarafından yapıldı. USG ile VKİÇ ölçümü 10 dk'lık istirahat sonrası supin pozisyonda diafragma altında hepatik segmentten ekspiriyum sırasında yapıldı. Normal değerleri 8-11,5 mm/m<sup>2</sup> olarak kabul görmektedir (62,81,82). VKİÇ 8mm/m<sup>2</sup> altında olan ve 11,5 mm/m<sup>2</sup> üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı.

On hastanın DBH'u vardı (**grup 1**). DBH, 25 diyaliz seansının 15'inden fazlasında, sistolik kan basıncının 30 mmHg'den fazla düşmesi ve/veya sistolik kan basıncının 100 mmHg'nin altında olması; halsizlik, kas krampları, baş dönmesi, şuur kaybı, bulantı veya kusma gibi semptomların olması ile tanımlandı.

İkinci grupta (**grup 2**) normotansif 10 diyaliz hastası vardı. Sekizi minör depresyon, 2'si panik bozukluk psikiyatrik hastalığı olan SSRI tedavisi

ihtiyacı olan hastalardı ve semptomatik hipotansif epizodları çok azdı (25 diyaliz seansında 2'den az ).

**Tablo 3'de** demografik ve klinik karakteristikleri özetlenmiştir.

Hastaların 3 grubu da 50 mgr/gün sertralin ile tedavi edildi. Çalışma periyodu öncesi ve medikasyona başlanmasından 4 hafta sonrası sertralin öncesi (SÖ) ve sertralin sonrası (SS) olarak adlandırıldı. Sertralinin etkisi tam olarak 4 haftalık tedavi ile görülür (77). SÖ dönemdeki 6 diyaliz seansı, SS dönemdeki 6 diyaliz seansı ile karşılaştırıldı. Diyaliz modalitesi veya diğer medikasyonlar hiçbir vakada değiştirilmedi. Her diyalizde, hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz sonrası hemoglobin, albümin, üre azalma oranı (ÜAO), UF hızı, ağırlık, kan basıncı, hemodializ sırasındaki en düşük kan basıncı ve terapötik yaklaşım sıklığı kaydedildi. DBH için terapötik yaklaşım; salin infüzyonu, hipertonic solüsyon uygulaması, trandelenburg pozisyonuna alınması veya diyaliz veya ultrafiltrasyonu durdurma idi.

Kardiyak otonomik fonksiyonlar tüm grupta sertralin öncesi ve 5 haftalık sertralin tedavisi sonrasında, head-up tilt testi ve simultan kalp hızı değişkenliği analizi ile ölçüldü. Bu testler diyaliz hastasında iki diyaliz arasındaki bir günde yapıldı.

### **HEAD-UP TILT(HUT) TESTİ PROTOKOLÜ**

Head-up tilt testi ve test sonuçlarının klasifikasyonu yayınlanmış klavuzla göre yapıldı (60,83).

Vakalara güvenlik amacı ile head-up pozisyonunda göğüs ve dizlerden kemer bağlandı. Elektrikli tilt tablası da ayaklardan destekliyordu. EKG ile sürekli monitorize edildi ve kan basıncı otomatik sfigmomanometre ile her üç dakikada bir ölçüldü. Supin pozisyonunda en az 20 dakika kaldıktan ve kan basıncı ile kalp hızı stabil olduktan sonra hastalar 15 saniyede pasif olarak 80 derece head-up pozisyonuna kaldırıldı. Hastalar 40 dk head-up tilt pozisyonunda tutuldu. Head-up tilt testi eğer hipotansiyon, kalp hızı azalması ve serebral perfüzyon azalması semptomları identikal veya spontan senkopa benzer bulgular olursa pozitif kabul edildi (60,83). Pozitif head- up tilt testi

sırasındaki sistolik kan basıncı düşmesindeki katof değeri DBH'na benzer olarak değerlendirildi (60,83).

### **KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ (KHD):**

Bütün kayıtlar Kardiosis ars-LP kişisel bilgisayar tabanlı, yüksek çözünürlüklü EKG sistemi kullanılarak yazdırıldı. Bipolar X, Y ve Z derivasyonları (0,5-340 Hz) vücut üzerinde "common-mod" hat interferans sinyali ile birlikte eş zamanlı olarak kaydedildi. Bütün sinyaller saniyede 1000 örnek olmak üzere örneklendi ve 12 bit A/D konverter ile dijitalize edildi. Analizden önce süstraksiyon filtreleme ile kayıtlardaki 50 Hz hat interferansı ortadan kaldırıldı. Tüm kayıtlar 9 dk sonrasına kadar yapıldı.

Kalp hızı değişkenliği analizi daha önce belirtildiği yöntemle (84) yapıldı. Güç spektrumları takogramların Fast-Fourier transformasyonu uygulanarak elde edildi ve güç spektral yoğunlukları hesaplandı. Düşük frekans (low frequency power (LFP)=0,04-0,15Hz), yüksek frekans (high frequency power (HFP)=0,15-0,40Hz) komponentlerinin mutlak gücü, spektral eğrinin altındaki total güç (TP), düşük ve yüksek frekans komponentlerinin (LFNU ve HFNU) normalize güçleri ve sempatovagal balansın indeksi (LFP/HFP) kaydedildi (47).

Supin değişkenleri stabilizasyonun son 9 dakikası sırasında, ayaktaki değişkenler head-up tilt pozisyonunun ilk 9 dakikasında ölçüldü. Ortostatizmde otonomik cevap delta değeri, tilt ve supine pozisyonları arasındaki KHD'İ parametrelerine göre hesaplandı ( $\Delta$ ) ( $\Delta X = \text{Tilt pozisyonundaki X} - \text{Supin pozisyonundaki X}$ ).

İstatistiksel analizde "for Windows" SPSS 9.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. Üç grup (kontrol ve 2 hasta grubu) arasındaki değişkenlerin karşılaştırılması ANOVA analizi (Analyses of variances) (Tukey's testi) ile yapıldı. Grup içi supin ve tilt pozisyonu tedavi öncesi ve sonrası değişkenler nonparametrik Wilcoxon testiyle değerlendirildi. P değeri  $<0,05$  olanlar anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

### DİYALİZ PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:

Çalışmaya alınan olguların sayısı 10 DBH (+), 10 DBH (-), 10 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 30 olarak belirlendi. Bunların yaş ve cinslerine göre dağılımı yapıldı.

DBH (+) (grup 1) hastaların 5'i erkek, 5'i kadın ortalama yaşları  $43,7 \pm 12,6$  yıl, DBH (-) (grup 2) hastaların 3'ü kadın 7'si erkek ortalama yaşları  $40,8 \pm 14,3$  yıl ve sağlıklı kontrol grubunun (grup 3) 5'i erkek 5'i kadın ortalama yaşları  $34,5 \pm 12,7$  yıl idi. Üç grubun da yaşları kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ( $P > 0,05$ ) (Tablo 3).

Grup 1 ve grup 2 arasında diyaliz yaşı, VKİÇ, kuru ağırlık, kardiyak performans (ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu volüm) açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $P > 0,05$ ) (Tablo 3) (Grafik 1).

**Tablo 3. Sertralin öncesi Grup 1 (DBH+) ve Grup 2 (DBH-) olguların demografik ve laboratuvar özellikleri**

	Grup 1(DBH+)	Grup 2 (DBH-)	P
Hasta sayısı(n)	10	10	
Yaş	$43.7 \pm 12.614$	$40.800 \pm 14.335$	AD
Cins (K/E)	5/5	3/7	
Diyaliz yaşı (ay)	$66.0 \pm 31.411$	$66.4 \pm 63.505$	AD
Vena kava inf. (mm/m <sup>2</sup> )	$8.69 \pm 0.85$	$9.14 \pm 0.87$	AD
Çapı			
Kuru kilo (kg)	$61.054 \pm 9.737$	$57.193 \pm 8.184$	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	$67.1 \pm 6.367$	$68.3 \pm 5.945$	AD
Diyastol sonu volüm (ml)	$85.955 \pm 27.30$	$110.980 \pm 26.167$	AD



Grup 1 ve grup 2'nin Sertralin tedavisi öncesinde Hb, albumin, diyaliz seansı tedavi süresi (DSTS) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, üre azalma oranı (ÜAO), UF/kilo oranı, UF hızı karşılaştırıldığında benzerlik vardı ( $P>0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4. Sertralin tedavisi öncesi Grup 1 ve Grup 2 olguların Hb, albumin, DSTS, UAO, UF/kilo, UF hızı değerlerinin karşılaştırması**

	Grup 1(DBH+)	Grup 2(DBH-)	P
Hb (gr/dl)	11.88±1.62	11.680±1.383	AD
Albumin(alb) (gr/dl)	4.02±0.46	3.85±0.55	AD
Diyaliz seansı tedavi süresi (saat)	4.39±0.35	4.35±0.29	AD
Üre azalma oranı (%)	58.11±15.89	64.72±9.087	AD
UF /kilo oranı(ml/kg)	45.67±13.75	37.18±13.07	AD
UF hızı (ml/saat)	625.06±169.11	493.83±196.18	AD

Grup 1 (DBH+) hastalar ile Grup 2 (DBH-) hastaların sertralin tedavisi öncesi Ultrafiltrasyon, UF/kilo ve üre azalma oranları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık yoktu. Diyaliz başlangıcında ortalama kan basıncı (giriş OKB), diyaliz sırasındaki en düşük ortalama kan basıncı (en düşük OKB) ve diyaliz sonundaki ortalama kan basıncı (çıkış OKB) değerleri grup 1'de, grup 2'den daha düşüktü (sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ , ve  $p<0,001$ ). Tedavi edici girişim sayısı grup 1'de grup 2'den daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ) (Tablo 5) (Grafik 2,4,5).

**Tablo 5. Grup 1 ve grup 2'nin sertralin tedavisi öncesi diyaliz tedavisi sırasında ölçülen diyaliz parametrelerinin karşılaştırılması**

	<b>Grup 1 (DBH+)</b>	<b>Grup 2 (DBH-)</b>	<b>P</b>
<b>Üre azalma oranı (%)</b>	58.11±15.89	64.72±9.087	AD
<b>UF /kilo (ml/kg)</b>	45.67±13.75	37.18±13.07	AD
<b>UF hızı (ml/saat)</b>	625.06±169.11	493.83±196.18	AD
<b>Giriş OKB* (mmHg)</b>	76.77±10.70	88.61±8.11	<b>P&lt;0.05</b>
<b>EndüşükOKB*(mmHg)</b>	57.33±7.33	75.72±6.72	<b>P&lt;0.001</b>
<b>Çıkış OKB*(mmHg)</b>	61.71±7.37	82.05±9.98	<b>P&lt;0.001</b>
<b>Girişim sayısı</b>	0.933±0.463	0.20±0.28	<b>P&lt;0.001</b>

**\*OKB: Ortalama kan basıncı AD:Anlamli değil**

Grup 1'de UF volümleri ve üre azalma oranı sertralin tedavisi öncesinde ve tedavi sonrasında benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ). Sertralin tedavisi sonrasında, diyaliz girişindeki ortalama kan basıncı (GMAP) değişmezken, diyaliz sırasındaki en düşük ortalama kan basıncı (EDOKB) ve diyaliz sonundaki ortalama kan basıncı (ÇOKB) istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (sırasıyla  $p>0,05$ ,  $p<0,001$ , ve  $p<0,01$ )

Sertralin tedavisiyle DBH'da (Grup 1) tedavi edici girişim sayısı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldı ( $p<0,001$ ) ( Tablo 6) (Grafik 3,5)

**Tablo 6. Grup 1 (DBH+) hastalarda sertralin tedavisi öncesi ve sertralin tedavisi sonrası diyaliz parametrelerinin karşılaştırılması.**

	Sertralin öncesi	Sertralin sonrası	P
UF volümü (l)	2.72±0.707	2.78±0.697	AD
Üre azalma oranı(%)	58.112±15.895	64.195±6.094	AD
Giriş OKB* (mmHg)	76.775±10.702	79.688±7.508	AD
Endüşük OKB* (mmHg)	57.333±7.336	67.499±6.019	<0.001
Çıkış OKB* (mmHg)	61.710±7.37	71.666±7.333	<0.01
Girişim sayısı	0.933±0.463	0.10±0.316	<0.001

\*OKB: Ortalama kan basıncı AD:Anlamli değil

Grup 2 hastalarda sertralin tedavisi öncesi ve sertralin tedavisi sonrasında UF, üre azalma oranı, giriş OKB, en düşük OKB, çıkış OKB ve tedavi edici girişim sayısı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (P>0,05) (Tablo 7).

**Tablo 7. Grup 2 (DBH-) hastalar da sertralin tedavisi öncesi ve sertralin tedavisi sonrasında diyaliz parametrelerinin karşılaştırılması**

	Sertralin öncesi	Sertralin sonrası	P
UF(l)	2,13±0,8285	2,202±0,9743	AD
Ure azalma oranı(%)	64,722±9,087	66,184±8,541	AD
Giriş OKB*(mmHg)	88,610±8,111	88,333±9,830	AD
EndüşükOKB*(mmHg)	75,722±6,728	76,721±10,345	AD
Çıkış OKB*(mmHg)	82,054±9,985	84,833±10791	AD
Girişim sayısı	0,20±0,843	0,12±0,632	AD

\*OKB: Ortalama kan basıncı AD:Anlamli değil

## KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ (KHD) PARAMETRELERİNE GÖRE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI:

Grup 1 (DBH+), Grup 2 (DBH-), Grup 3'ün (kontrol) bazal supin pozisyonundaki KHD'yi parametreleri karşılaştırıldığında 3 grubun bazal supin pozisyonundaki KHD parametreleri farklıydı. Total güç (TP) açısından grup 1 ve grup 2 arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ). Grup 1-grup3 ve grup2-grup 3 arasında anlamlı olarak fark gözlemlendi ( $P<0,01$ ). Her iki diyaliz grubu hastalarının supin pozisyon KHD'yi absölü gücü kontrol grubundan düşüktü ( $p<0,05$ ). Hipotansif grupta (grup 1) kontrol ile karşılaştırıldığında grup 2'ye göre sempatik cevapta düşüklüğün daha fazla olduğu görüldü (sıra ile  $P<0,001$ ,  $P<0,01$ ). LFP/HFP oranları karşılaştırıldığında grup 1-grup2 ve grup 2-grup 3 arasında istatistiksel olarak fark yoktu (sıra ile  $P>0,05$ ,  $P>0,05$ ). grup1-grup3 arasında ise anlamlı fark gözlemlendi ( $P<0,01$ ). DBH(+) ve DBH(-) olan diyaliz gruplarının bazal supin pozisyonu KHD'nin ortalaması farklı değildi (tüm parametreler için,  $P>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Grup 1,Grup 2, Grup 3 hastaların SÖ'si supin KHD'yi parametrelerinin karşılaştırılması**

	Grup1 (DBH+)	Grup 2 (DBH-)	Grup 3 (Kontrol)	F	P	P1	P2	P3
LFP(msn <sup>2</sup> )	70,49±95,3	55,01±24,275	265,68±242,6	6,0	<0,01	AD	<0,05	<0,05
LFNU(%)	79,82±8,04	73,519±16,52	61,818±12,42	5,0	<0,01	AD	<0,01	AD
HFP(msn <sup>2</sup> )	15,61±15,3	22,63±21,655	158,46±133,5	10,	<0,001	AD	<0,001	<0,01
HFNU(%)	20,17±8,04	26,48±16,52	38,181±12,43	5,0	<0,01	AD	<0,01	AD
TP (msn <sup>2</sup> )	204,7±210,	219,1±85,30	749,9±497,06	9,6	<0,001	AD	<0,01	<0,01
LFP/HFP	4,96±2,87	3,912±2,272	1,898±1,237	4,8	<0,01	AD	<0,01	AD

AD:Anlamlı değil F – Tukeys significance test

LFP : Düşük frekanslı güç  
LFNU : Düşük frekans komponentlerin normalize gücü  
HFP : Yüksek frekanslı güç  
HFNU : Yüksek frekans komponentlerinin normalize gücü  
TP : Total güç  
LFP/HFP: Sempatovagal balans  
F – Tukeys significance test

P1: Grup1-Grup2  
P2: Grup1-Grup3  
P3: Grup2-Grup3  
AD:Anlamli değil

**Sertralin tedavisi öncesi tilt testine verilen KHD’i yanıtları değerlendirildiğinde:**

DBH (+) olan hastalar supin pozisyondan tilt pozisyonuna getirildiği zaman LF/HF, LFNU parametrelerde azalma gözlenirken ( $P<0,05$ ), HFNU’da artma gözlendi ( $P<0,05$ ) (Tablo 9) (Grafik 6).

DBH (-) hastalarda ise LF/HF, LFNU parametrelerinde artma, HFNU ‘da ise azalma gözlendi. Otonom disfonksiyonu olmayan hastalardaki tilt pozisyonundaki yanıt, olması gereken yanıtta benzerdi ama istatistiki olarak anlamlı bir cevap değildi ( $P>0,05$ ) (Tablo 10). Sonuçta grup 1’de paradoksal olarak sempatik yanıtta azalma ve parasempatik yanıtta artış vardı. Grup 2’de ise olması gerekenden daha az sempatik yanıt artışı ve parasempatik yanıtta azalma gözlendi.

Kontrol grubunda ise beklenen şekilde tilt pozisyonunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde LF/HF, LFNU, HFP, TP parametrelerinde artış gözlenirken HFNU parametresinde azalma gözlendi ( $P<0,01$ ) (Tablo 11).

**Tablo 9. Grup 1 (DBH+) hastalarda Sertralin öncesi supin ve tilt pozisyonunda KHD parametrelerinin karşılaştırılması**

	SÖ supin	SÖ tilt	P
LFP(msn <sup>2</sup> )	70,49+95,36	35,59+49,42	AD
HFP(msn <sup>2</sup> )	15,61+15,32	13,79+12,38	AD
TP(msn <sup>2</sup> )	204,7+210,5	181,7+172,79	AD
LF/HF	4,96+2,87	3,09+2,03	P<0,05
LFNU(%)	79,82+8,04	68,77+16,64	P<0,05
HFNU(%)	20,17+8,04	31,22+16,64	P<0,05

**Tablo 10. Grup 2 (DBH-) hastaların Sertralin öncesi supin ve tilt pozisyonunda KHD'i parametrelerinin karşılaştırılması**

	<b>SÖ supine</b>	<b>SÖ tilt</b>	<b>P</b>
<b>LFP(msn<sup>2</sup>)</b>	55,01±24,275	58,88±50,935	AD
<b>HFP(msn<sup>2</sup>)</b>	22,63±21,655	17,37±24,78	AD
<b>TP(msn<sup>2</sup>)</b>	219,1±85,305	187,7±105,86	AD
<b>LF/HF</b>	3,918±2,272	5,92±5,927	AD
<b>LFNU(%)</b>	73,519±16,525	77,767±12,321	AD
<b>HFNU(%)</b>	26,48±16,52	22,232±12,321	AD

**AD:Anlamli değil**

**Tablo 11. Grup 3 (kontrol) hastaların Sertralin öncesi supin ve tilt pozisyonunda KHD'i parametrelerinin karşılaştırılması**

	<b>SÖ supin</b>	<b>SÖ tilt</b>	<b>P</b>
<b>LFP(msn<sup>2</sup>)</b>	234,85±235,66	236,900±171,603	AD
<b>HFP(msn<sup>2</sup>)</b>	136,07±120,11	68,62±110,466	<b>P&lt;0,01</b>
<b>TP(msn<sup>2</sup>)</b>	686,45±482,34	510,0±449,858	<b>P&lt;0,05</b>
<b>LF/HF</b>	1,898±1,237	5,380±2,359	<b>P&lt;0,01</b>
<b>LFNU(%)</b>	62,00±13,16	81,695±8,890	<b>P&lt;0,01</b>
<b>HFNU(%)</b>	37,99±13,16	18,3058,890	<b>P&lt;0,01</b>

**AD:Anlamli değil**

KHD’i yanıtı SÖ’si tilt pozisyonunda değerlendirildiğinde grup 1’de tilt yanıtı vardı, sempatik modulasyonda ( $\Delta$ LFNU) paradoksal azalma ve sempatovagal balansda ( $\Delta$ LFP/HFP) azalma olurken, grup 2 ve 3’ de LFNU ve LFP/ HFP oranı artmıştır. Grup 1, grup 2 ve grup 3 ile karşılaştırılırsa; LFNU değerleri ( $p<0,05$  ve  $p<0,01$  sırasıyla) ve LFP/HFP oranları ( $p<0,05$  ve  $p<0,001$  sırasıyla) istatistiksel olarak farklılık gösterdi. Grup 1, grup 2 ve grup 3’le karşılaştırıldığında en düşük değerlere sahipti (Tablo 12). Tilt sırasında kalp hızı vagal modülasyonu kontrol grubunda grup 1’den daha fazla düşük bulundu ( $p<0,01 \rightarrow \Delta$ HFP için ve  $p<0,001 \rightarrow \Delta$ LFNU için) (Tablo 12).

**Tablo 12. Grup 1,Grup 2, Grup 3 hastaların SÖ’si tilt pozisyonunda KHD’i parametrelerinin ( $\Delta$  değerlerinin) karşılaştırılması**

	Grup 1(DBH+)	Grup2 (DBH-)	Grup3 (kontrol)	P1	P2	P3	F	P
$\Delta$ LFP (msn <sup>2</sup> )	-34,9±79,817	3,87±40,830	-2,5±186,07	AD	AD	AD	0,28	AD
$\Delta$ LFNU (%)	-11,055±16,28	4,248±16,733	19,13±17,21	<0,05	<0,01	AD	8,8	<0,001
$\Delta$ HFP (msn <sup>2</sup> )	-1,82±12,793	-5,26±17,795	-64,5±61,99	AD	<0,01	<0,01	7,2	<0,001
$\Delta$ HFNU (%)	11,055±16,282	-4,248±16,73	-19,1±17,12	<0,05	<0,001	AD	8,8	<0,001
$\Delta$ TP (msn <sup>2</sup> )	-23,0±92,95	-31,4±147,18	-187,±273,2	AD	AD	AD	3,6	<0,05
$\Delta$ LFP/HFP	-1,867±2,060	2,00±5,647	3,31±2,76	<0,05	<0,001	AD	5,2	<0,01
P1:Grup1-Grup2		P2:Grup1-Grup3		P3:Grup2-Grup3				
AD:Anlamlı değil		F – Tukeys significance test						

**Sertralin tedavisi sonrası tilt testine KHD’i yanıtları değerlendirildiğinde:**

Sertralin tedavisi sonrasında 3 grupta kendi içlerinde KHD’i parametreleri supin ve tilt pozisyonunda tekrar değerlendirildi.

Grup 1’de (DBH+) sertralin tedavisi öncesinde anlamlı olarak azalma gösteren LF/HF, LFNU parametrelerinde artma gözlemlendi. Parasempatik modülasyonun göstergesi olan HFNU’da ise sertralin öncesine göre paradoksal olarak azalma gösterdiği izlendi. Yine parasempatik gücün göstergesi olan HFP’de (yüksek frekans gücü) beklenen azalma sertralin sonrasında öncesine göre daha fazla idi. İstatistiksel olarak da anlamlı idi ( $P<0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Grup 1 (DBH+) hastalarda SS supin ve tilt pozisyonunda KHD parametrelerinin karşılaştırılması**

	SS Supin	SS Tilt	P
LFNP(msn <sup>2</sup> )	62,4+59,46	36,63+47,63	AD
HFP(msn <sup>2</sup> )	15,79+13,85	7,27+8,04	<b>P&lt;0,05</b>
TP(msn <sup>2</sup> )	211,9+172,03	170,3+221,18	AD
LF/HF	4,33+2,888	4,89+1,81	AD
LFNU(%)	76,29+12,78	81,38+6,25	AD
HFNU(%)	23,70+12,78	18,61+6,25	AD

Grup 2 (DBH-)’de Supin ve tilt pozisyonları karşılaştırıldığında beklenen değerlere yakın artış gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 14).

Grup 3’de (Kontrol grubu) sertralin tedavisi sonrasında KHD’nin LF/HF, LFNU parametrelerinde artış gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı



idi ( $P<0,05$ ). HFP ve HFNU'da ise azalma görüldü istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P<0,05$ ,  $P<0,05$ ) (Tablo 15). Sertralin sonrası tilt pozisyonunda sertralin öncesi tilt pozisyonuna göre sempatik aktivasyonu gösteren parametrelerde artış, parasempatik aktivasyonu gösteren parametrelerde azalma görüldü.

**Tablo 14. Grup 2 (DBH-) hastalarda SS supin ve tilt pozisyonunda KHD parametrelerinin karşılaştırılması**

	SS Supin	SS Tilt	P
LFP(msn <sup>2</sup> )	134,51±172,055	68,19±64,43	AD
HFP(msn <sup>2</sup> )	66,54±108,73	17,03±14,749	AD
TP(msn <sup>2</sup> )	329,0±313,86	259,4±282,83	AD
LF/HF	3,955±2,39	4,652±2,98	AD
LFNU(%)	75,390±12,507	75,528±15,364	AD
HFNU(%)	24,609±12,507	24,472±15,364	AD

AD:Anlamlı değil

**Tablo 15. Grup 3 (kontrol) hastalarda SS supin ve tilt pozisyonunda KHD parametrelerinin karşılaştırılması.**

	SS Supin	SS Tilt	P
LFP(msn <sup>2</sup> )	264,766±330,682	282,877±303,599	AD
HFP(msn <sup>2</sup> )	116,2±150,737	73,322±138,136	AD
TP(msn <sup>2</sup> )	609,0±558,242	627,555±630,838	AD
LF/HF	2,452±1,051	5,935±3,292	<0,01
LFNU(%)	68,815±8,746	82,590±7,907	<0,01
HFNU(%)	31,184±8,746	17,409±7,907	<0,01

AD:Anlamlı değil

Grup 1,2,3'ü SS supin-tilt pozisyonundaki KHD'i parametrelerindeki değişiklikleri ( $\Delta$  değerlerinin) kendi aralarında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 16).

**Tablo 16. Grup 1, Grup 2, Grup 3 hastaların SS'sı supin ve tilt pozisyonunda KHD'i parametrelerinin ( $\Delta$  değerlerinin) karşılaştırılması**

	Grup1(DBH+)	Grup2(DBH-)	Grup3 (kontrol)	P1	P2	P3	F	P
Supin LFP (msn <sup>2</sup> )	62,4±59,46	134,51±172,05	264,766±330,682	AD	AD	AD	2,1	AD
Supin LFNU (%)	76,29±12,78	75,39±12,50	68,815±8,746	AD	AD	AD	1,1	AD
Supin HFP (msn <sup>2</sup> )	15,79±13,85	66,54±108,73	116,2±150,737	AD	AD	AD	2,1	AD
Supin HFNU (%)	23,7±12,78	24,60±12,50	31,184±8,746	AD	AD	AD	1,1	AD
Supin TP (msn <sup>2</sup> )	211,9±172,03	329,0±313,86	609,0±558,24	AD	AD	AD	2,7	AD
Supin LFP/HFP	4,33±2,88	3,955±2,39	2,452±1,051	AD	AD	AD	1,7	AD
$\Delta$ LFP (msn <sup>2</sup> )	-25,77±47,54	-66,32±197,64	18,11±208,36	AD	AD	AD	0,6	AD
$\Delta$ LFNU (%)	5,09±10,00	0,137±15,36	13,77±11,47	AD	AD	AD	2,8	AD
$\Delta$ HFP (msn <sup>2</sup> )	-8,52±9,33	-49,51±111,29	-42,87±33,92	AD	AD	AD	1,0	AD
$\Delta$ HFNU (%)	-5,09±10,00	-0,13±15,36	-13,77±11,47	AD	AD	AD	2,8	AD
$\Delta$ TP (msn <sup>2</sup> )	-41,6±133,82	-69,6±461,44	18,555±245,89	AD	AD	AD	0,1	AD
$\Delta$ LFP/HFP	0,562±2,34	0,69±2,47	3,482±3,06	AD	AD	AD	3,6	<0,05

P1:Grup1-Grup2    P2:Grup1-Grup3    P3:Grup2-Grup3    AD:Anlamlı değil

Sertralin tedavisi öncesinde ve tedavi sonrasında 3 grup hastanın KHD verileri hepsi birlikte Tablo 17 'de gösterilmiştir. Grup 2 (DBH-) hastaların ve kontrol grubunun supin ve head-up KHD'i parametreleri presertralin ve sertralin periyodunda benzerdi. Grup 1 (DBH+) hastaların supin pozisyonunda KHD 'i parametreleri ve KHD mutlak gücü ( $\Delta$ LFP ve  $\Delta$ HFP) sınırı presertralin ve sertralin periyodunda benzerdi. DBH(+) hastaların LFNU (sinus nodunun sempatetik cevabı) ve LFP/HFP oranı (sempatovagal balansı) sertralin periyodunda arttı (p< 0,05  $\Delta$ LFNU için, ve p< 0,01  $\Delta$ LFP/HFP oranı için) (Tablo 17) (Grafik 7, şekil 1).

Sertralin periyodunda DBH (+) hastaların  $\Delta$ HFNU düşmesi oldu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17. Grup 1, 2, 3'ün sertralin tedavisi öncesi ve sonrasında, supin ve tilt pozisyonundaki KHD'i parametrelerinin grup içi ve aralarında karşılaştırılması**

	Grup 1 (DBH+)	Grup 2 (DBH-)	Grup 3 (kontrol)	F	P	P1	P2	P3
<b>Supin LFP, (msn<sup>2</sup>)</b>								
SÖ	70.49±95.36	55.01±24.27	234.85±235.66	6.0	<0.01	AD	<0.05	<0.01
SS	62.4±59.46	134.5±172.0	264.76±330.68	2.1	AD	AD	AD	AD
<b>Supin LFNU (%)</b>								
SÖ	79.82±8.04	73.51±16.52	62.00±13.16	5.0	<0.01	AD	<0.01	AD
SS	76.29±12.78	75.39±12.50	68.81±8.74	1.1	AD	AD	AD	AD
<b>Supin HFP (msn<sup>2</sup>)</b>								
SÖ	15.61±15.32	22.63±21.65	136.07±120.11	10.4	<0.0001	AD	<0.001	<0.01
SS	15.79±13.85	66.54±108.73	116.2±150.73	2.1	AD	AD	AD	AD
<b>Supin HFNU (%)</b>								
SÖ	20.17±8.04	26.48±16.52	37.99±13.16	5.0	<0.01	AD	<0.01	<0.001
SS	23.7±12.78	24.60±12.50	31.184±8.74	1.1	AD	AD	AD	AD
<b>Supin TP (msn<sup>2</sup>)</b>								
SÖ	204.7±210.5	219.1±85.30	686.45±482.34	9.6	<0.001	AD	<0.001	<0.001
SS	211.9±172.03	329.0±313.86	609.0±558.24	2.7	<0.08	AD	AD	AD
<b>Supin LFP/HFP</b>								
SÖ	4.96±2.87	3.91±2.71	1.89±1.23	4.8	<0.01	AD	<0.01	AD
SS	4.33±2.88	3.955±2.39	2.452±1.051	1.7	AD	AD	AD	AD
<b><math>\Delta</math>LFP (msn<sup>2</sup>)</b>								
SÖ	-34.9±79.81	3.87±40.83	-2.5±186.07	0.28	AD	AD	AD	AD
SS	-25.77±47.54	-66.32±197.64	18.11±208.36	0.6	AD	AD	AD	AD
<b><math>\Delta</math>LFNU (%)</b>								
SÖ	-11.05±16.28	4.24±16.73	19.13±17.21	8.8	<0.001	<0.05	<0.001	AD
SS	5.09±10.00*	0.137±15.36	13.77±11.47	2.8	<0.07	AD	AD	AD
<b><math>\Delta</math>HFP (msn<sup>2</sup>)</b>								
SÖ	-1.82±12.79	-5.26±17.79	64.556±61.99	7.2	<0.001	AD	<0.001	<0.001
SS	-8.52±9.33	-49.51±111.29	-42.87±33.92	1.0	AD	AD	AD	AD
<b><math>\Delta</math>HFNU (%)</b>								
SÖ	11.05±16.28	-4.24±16.73	-19.13±17.21	8.8	<0.001	<0.05	<0.001	AD
SS	5.09±10.00*	-0.13±15.36	-13.77±11.47	2.8	<0.07	AD	AD	AD
<b><math>\Delta</math>TP (msn<sup>2</sup>)</b>								
SÖ	-23.0±92.95	-31.4±147.18	187.5±273.1	3.6	<0.05	AD	AD	AD
SS	41.6±133.82	-69.6±461.44	18.5±245.8	0.1	AD	AD	AD	AD
<b><math>\Delta</math>LFP/HFP</b>								
SÖ	-1.867±2.06	2.00±5.69	3.31±2.87	5.2	<0.01	<0.05	<0.01	AD
SS	0.562±2.34**	0.69±2.47	3.48±3.06	3.6	<0.05	AD	AD	AD

SÖ:sertralin öncesi SS:sertralin sonrası DBH+ hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada \*p<0,05, \*\*p<0,01 AD:Anlamli değil, F – Tukeys significance test

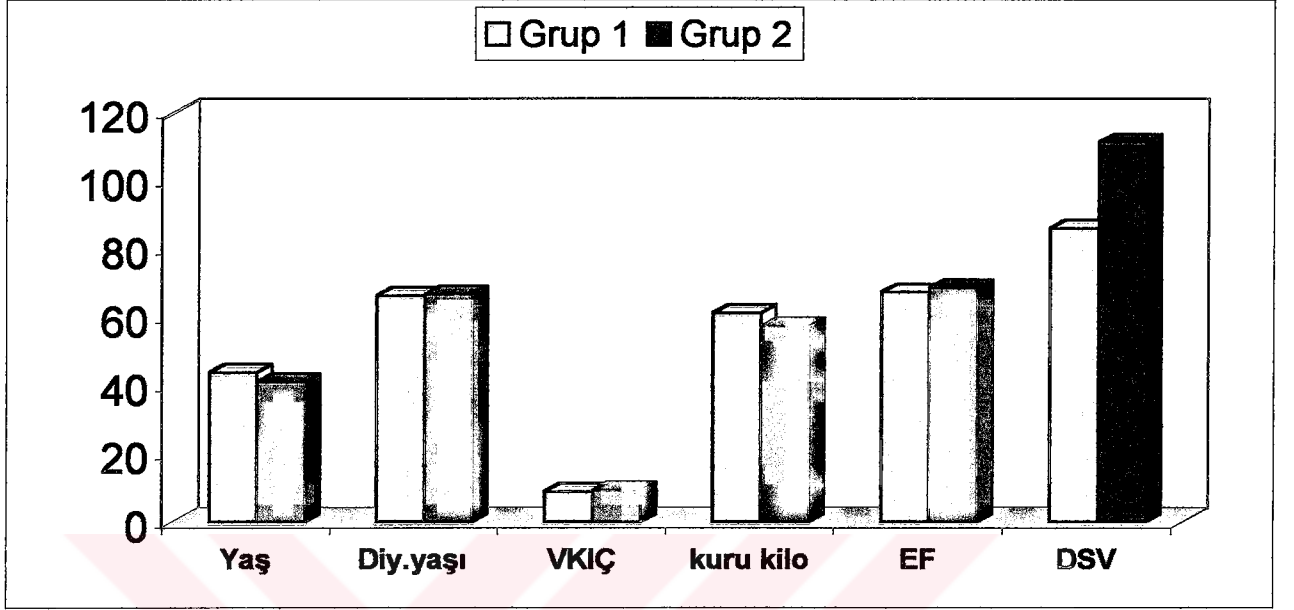
Sertralin tedavisi öncesi ve sonrasında tüm 3 gruptaki hastaların hiçbirinde head-up tilt testi pozitif olarak değişmedi. Sertralin öncesinde tilt pozisyonununun 0.dakikasındaki ortalama kan basınçları 3 grup arasında karşılaştırıldığında Grup 1’de grup 2 ve 3’e göre daha düşüktü istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla  $p<0,01$  ve  $p<0,001$ ). Tilt’in 9.dakikasında ortalama kan basınçları karşılaştırıldığında grup 1’de grup 2 ve grup 3’e göre yine düşüktü (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,01$ ). Sertralin tedavisi sonrasında da üç grup arasındaki 0. ve 9. dakikalardaki ortalama kan basınçları karşılaştırıldığında sertralin öncesi değerlerle benzerdi (Tablo 18).

Sonuç olarak sertralin tüm 3 grupta tilt testi sonuçlarını etkilemedi. Grup 1, Grup 2, Grup 3’ün hiçbirinde tilt testi pozitifleşmedi. Ancak hipotansif (grup 1) grupta, normotansif (grup 2) ve kontrol (grup 3) grubuna göre sertralin öncesinde ve sonrasında kan basıncı değerleri düşüktü.

**Tablo 18. Grup 1,2,3’ün Sertralin öncesi ve sonrası 0. ve 9. dakika head-up tilt testi parametrelerinin karşılaştırılması**

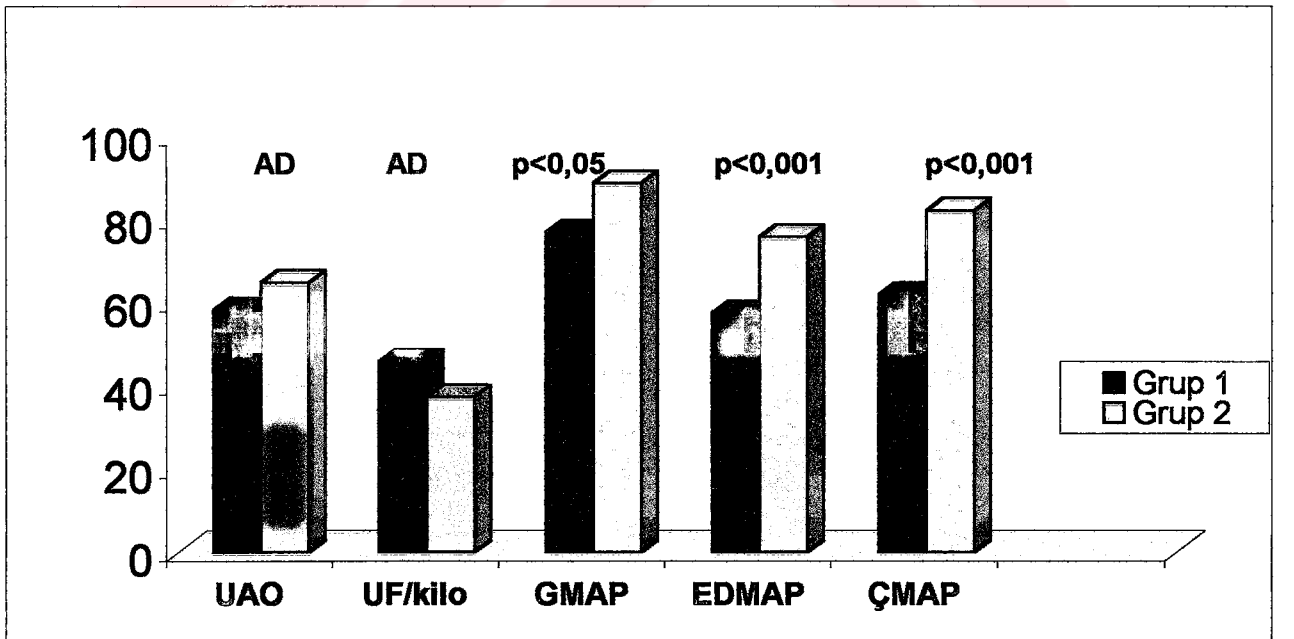
	Grup 1(DBH+)	Grup 2(DBH-)	Grup 3(kontrol)	P1	P2	P3
<b>SO</b>						
T0 OKB	75,28±13,81	95,3±14,986	94,166±9,137	<0,01	<0,001	AD
T9 OKB	78,871±15,462	93,333±11,759	94,5±5,98	<0,05	<0,01	AD
<b>SS</b>						
T0 OKB	78,256±10,548	93,133±12,778	87,96±8,44	<0,01	<0,01	AD
T9 OKB	84,692±11,938	96,8±14,575	91,111±5,06	<0,05	<0,05	AD
P1:Grup1-Grup2 P2:Grup1-Grup3 P3:Grup2-Grup3 AD:Anlamlı değil						

**Grafik 1. Grup 1 ve Grup 2 olguların yaş, diyaliz yaşı, VKİÇ, kuru kilo, EF, DSV açısından karşılaştırılması**



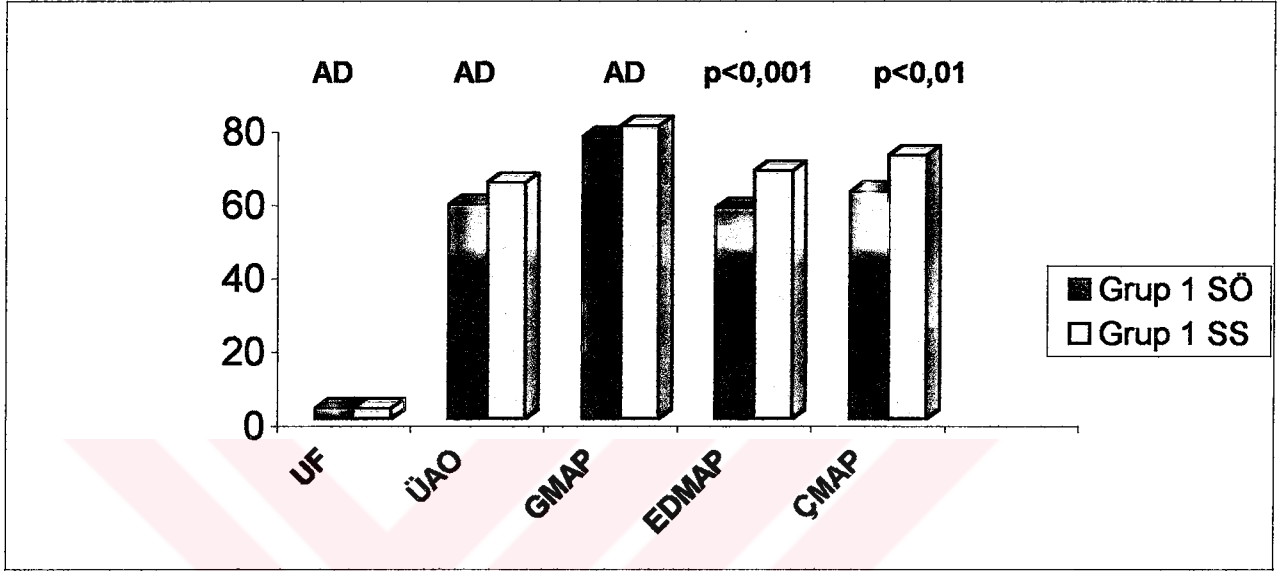
\* Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırılmasında, gösterilen parametreler arasında anlamlı fark yoktu

**Grafik 2. Grup 1 ve Grup 2'nin diyaliz parametrelerinin karşılaştırılması**



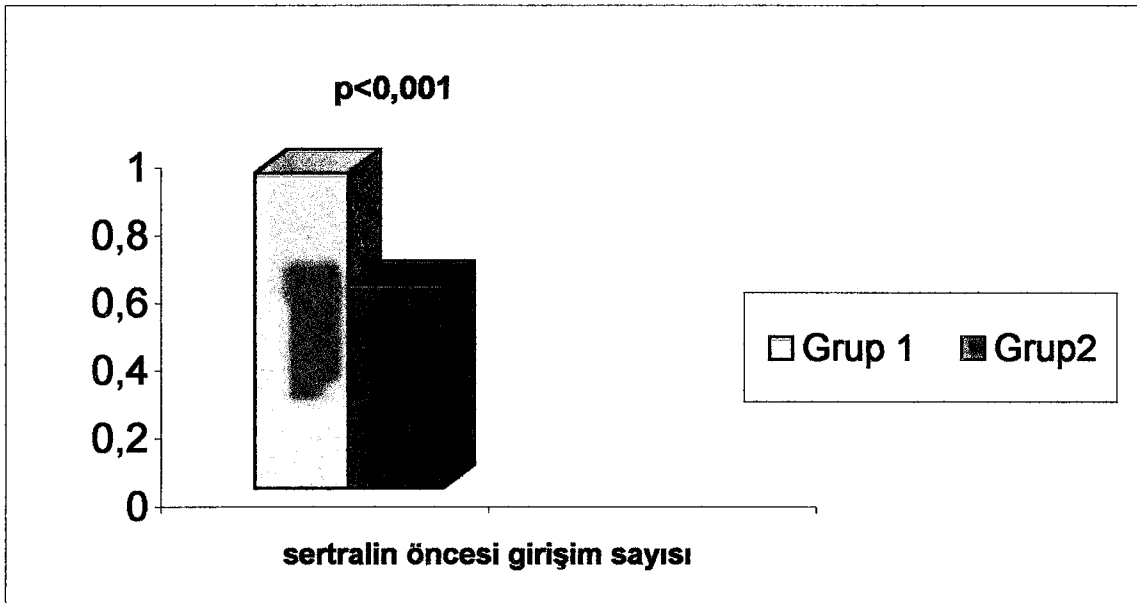
AD: Anlamlı değil

**Grafik 3. Grup 1 olguların sertralin öncesi (SÖ) ve sertralin sonrası (SS) diyaliz parametrelerinin karşılaştırılması**

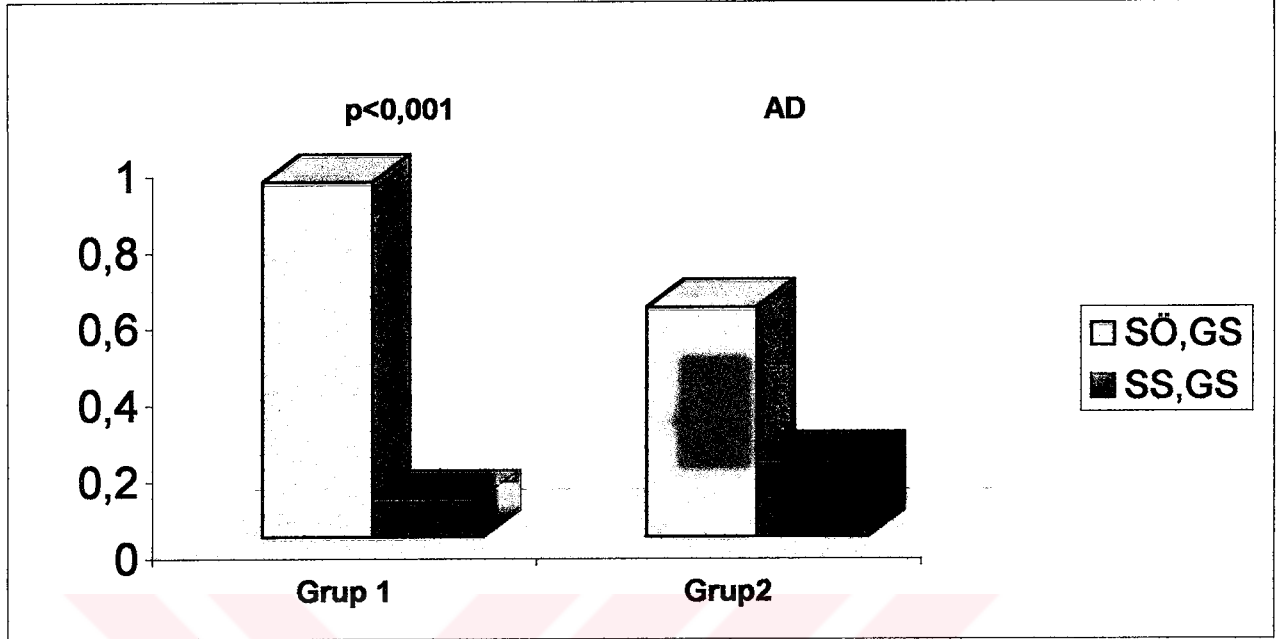


AD:Anlamli değil

**Grafik 4. Grup 1 ve Grup 2'nin sertralin öncesi (SÖ) girişim sayılarının (GS) karşılaştırılması**

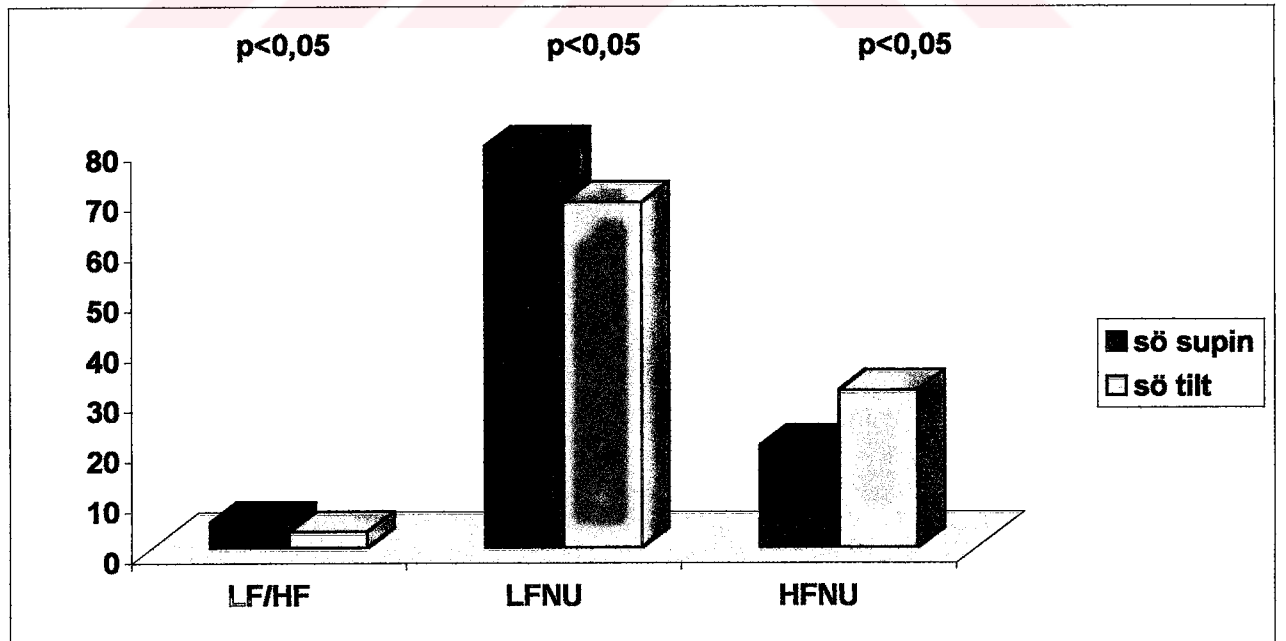


**Grafik 5. Grup 1 ve Grup 2'nin SÖ ve SS'ında gruplar içi girişim sayısının karşılaştırılması**

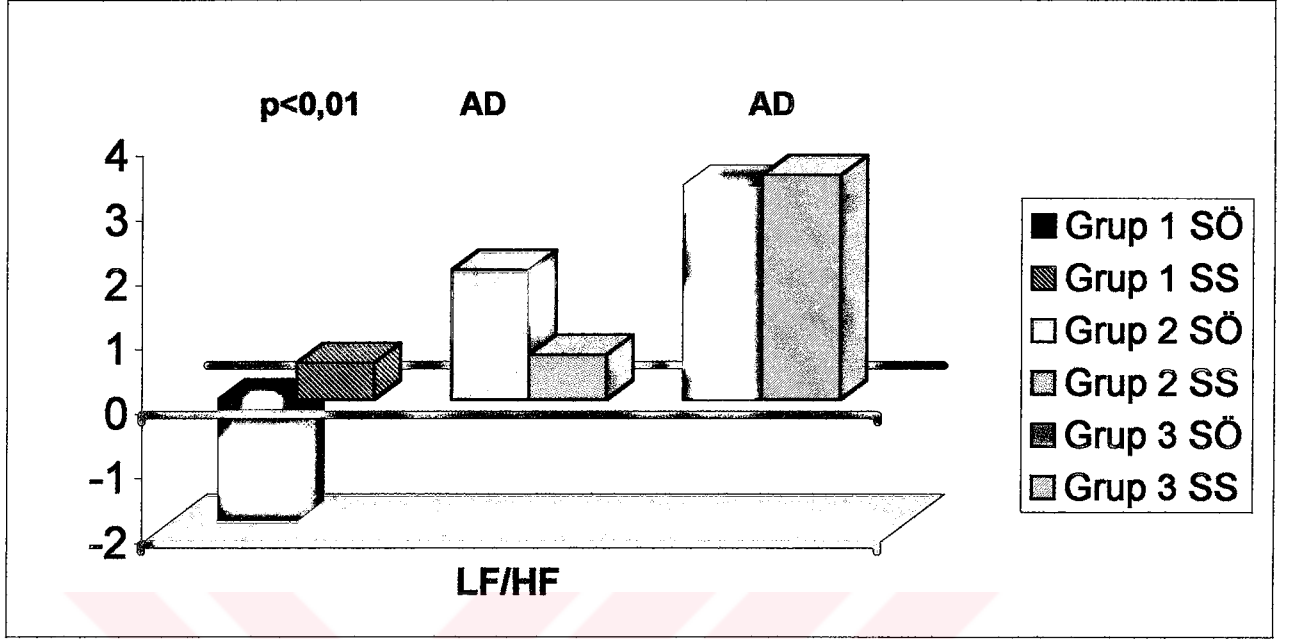


AD:Anlamli değil

**Grafik 6. Grup 1'in SÖ'si supin-tilt LF/HF, LFNU, HFNU KHD'i parametrelerinin karşılaştırılması**

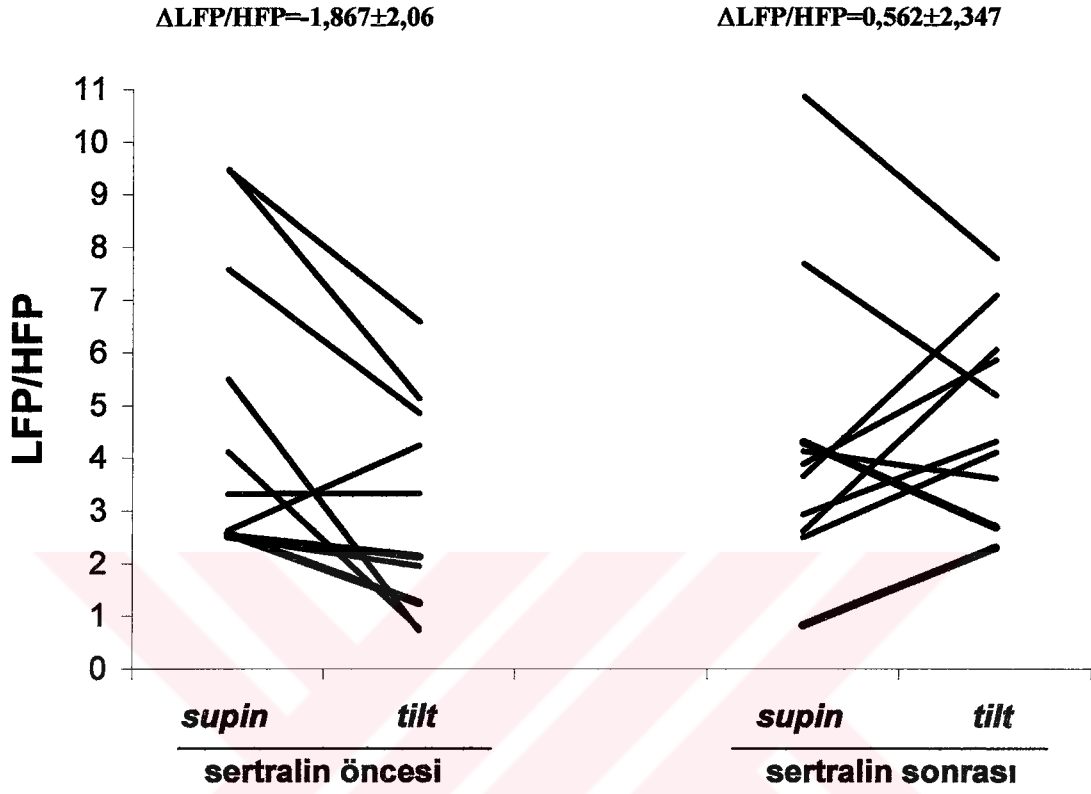


**Grafik 7. Grup 1, 2, 3'ün SÖ ve SS'ında delta LF/HF KHD'i parametresinin karşılaştırılması**



**AD: Anlamli değil SÖ: sertralin öncesi SS: sertralin sonrası**





**Şekil 1. Sertralin öncesi ve sertralin sonrasında  $\Delta LF/HF$  (sempatovagal balans) parametresindeki değişiklikler**

## TARTIŞMA

Diyalize bağlı hipotansiyon (DBH), diyaliz tedavisinin %15-30'unda rastlanan en sık hemodiyaliz komplikasyonudur (1). DBH oluşumundaki major faktör diyaliz işlemi sırasında sıvının agresif ultrafiltrasyonudur (UF) (2).

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

Diyalize bağlı hipotansiyonun etiyolojisinin multifaktöryel olduğunu biliyoruz. Bunlar arasında otonomik disfonksiyon, plazma osmolalite düşüklüğü, yetersiz plazma ile beraber ekstrasellüler sıvı volümünde azalma, venöz kompliyansın azalması, kardiyak rezervin azalması, serum potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarında değişiklikler önemli rol alırlar (5). Ancak son zamanlarda agresif ultrafiltrasyon durumunun olmadığı hastalarda da ciddi şekilde DBH görüldüğü ve bunun nedeninin de otonom disfonksiyon olduğunu destekleyen yayınlar vardır (35,36,38,48).

Diyalize bağlı hipotansiyonun günümüzde en önemli nedenlerinden birisinin otonomik disfonksiyon olduğunu bilmekteyiz (36). Otonom disfonksiyon ile DBH arasındaki ilişki belirsizdir. Bu güne kadar sıklıkla başvuru geleneksel otonom nöropati testleri (Baroreseptör hassasiyeti, valsalva manevrası, 30/15 oranı, izometrik testler v.b) kararsız durum ölçümleridir ve otonomik fonksiyonları kantitatif olarak değerlendiremezler (34,41). Özetle otonomik disfonksiyonu göstermelerine rağmen kantitatif olarak parasempatik ve sempatik fonksiyonları ayrı ayrı değerlendiremezler. Ayrıca klasik yöntemler otonomik refleks aktivite hakkında bilgi verirken, tonik otonomik aktivite hakkında hiçbir bilgi vermezler (34-37). Bu çalışmaların

aksine kalp hızı değişkenliğinin (KHD) güç spektral analizi (GSA) hastalara hiçbir zarar vermeden tonik sempatik ve parasempatik aktivitelerin ayrılmış kantitatif analizini sağlamaktadır (36,38).

Vita G. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KHD'inin GSA'yi otonom nöropatisi testle kanıtlanmış üremik hastalarda ve otonom nöropatisi testle kanıtlanmamış üremik hastalarda LF (düşük frekans) ve HF (yüksek frekans) bantlarında iyi bir ayırım gösterdiğini görmüşlerdir (43). Otonom nöropatisi olmayan supin üremik hastalardaki LF değerindeki anlamlı düşüşün erken sempatik tutulumla bağlı olduğunu ve bu tutulumun derecesinin klasik otonom nöropati testleri ile gösterilemediğini söylemişlerdir (43).

Biz de çalışmamızda DBH'u olan hastalarda etiyolojik nedenler arasında otonomik disfonksiyon olduğunu ve tedavisinde de SSRI'ü olan sertralinin etkili olduğunu göstermek için KHD'inin GSA'ni ve head-up tilt testlerini kullandık.

Kurata ve arkadaşlarının hemodiyaliz tedavisi olan üremik hastalarda I<sup>123</sup>-MIBG ile yaptıkları çalışma (44), Savica ve arkadaşlarının yapmış olduğu üremik hastalarda otonom disfonksiyon çalışması (34), Vita G. ve arkadaşlarının üremik hastalardaki KHD'inin GSA ölçümleri; bu hastalarda kardiyak otonom nöropatiyi göstermiştir (43).

Bizim çalışmamızda DBH olsun yada olmasın hemodiyaliz hastalarında KHD'yi absölü gücünün düştüğünün gösterilmesi son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastaların çoğunda kardiyak otonomik disfonksiyon olduğunu doğrulamıştır (34,43,44). Kardiyak otonom disfonksiyonu etkileyen diğer nedenlerden diyabetes mellitus, amiloidoz ve yapısal kap hastalığı olanlar çalışmadan çıkarıldı. Bu nedenle bu sonuçlar üreminin otonomik disfonksiyonda bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (34).

Sato ve ark. DBH (+) ve DBH (-) hastalarda sadece mutlak LFP (Düşük frekans) ölçümünde fark bulup, sempatovagal balans (LFP/HFP) oranının diğer parametrelerini benzer bulurlarken, sempatik disfonksiyonun daha fazla olduğunu söylemişlerdir (36). Bizim çalışmamızda DBH (+) ve DBH (-) hastalarda supin pozisyonda KHD parametreleri benzerdi. Bu bulguların da göstermiş olduğu gibi sadece supin pozisyonda KHD'nin GSA'i, DBH'da otonomik disfonksiyonun ölçülmesinde yeterli değildir.

Bu çalışmada DBH (-) ve kontrol grubu hastalar, DBH (+) hastalar ile karşılaştırıldığında head-up tilt sempatetik (LFNU) ve parasempatetik (HFNU) modülasyonu ve sempatovagal balansın (LFP/HFP), DBH (+) hastalarda paradoksal veya cevapsız olduğu gösterildi. Sempatetik modülasyon ve sempatovagal balans DBH (+) hastalarda azalırken diğer gruplarda ortostatizm cevabıyla bu parametreler arttı. Parasempatetik modülasyonun azalması head-up tilt sırasında DBH (+) hastalarda daha az cevap verdi. Hem ortostatizm hem ultrafiltrasyon hipovolemik strese sebep olur ve kompensatuvar cevaplar benzerdir. Bu çalışma DBH (+) hastalarda volüm azalmasının beklenen otonomik cevaba sebep olmadığını gösterdi.

Bu sonuçlar Convers ve Barnas'ın yaptığı çalışmalarla uyumludur (19,39). Convers ve ark. ları DBH (+) ve DBH (-) hastalarda hemodiyaliz sırasında vasküler rezistans ve sempatetik sinir aktivitesini ölçmüşler ve DBH epizodu sırasında sempatik vazokonstrüksiyonun paradoksal olduğunu göstermiştir (19). Barnas ve ark. ise diyaliz sırasında DBH (+) hastaların KHD değerlerine bakmış ve hipotansiyon sırasında LFP komponentinde azalma, HFP komponentinde artma saptamışlardır (39).

Vita G. ve arkadaşlarının yapmış olduğu otonom nöropatili ve otonom nöropatisiz üremik hastalarda KHD'nin GSA'i ile üremide kardiyak otonom disfonksiyonu göstermişler ve hastalarda majör parasempatik hasar olduğu fikrini hem parasempatik hem sempatik yolların katıldığı yaygın otonomik

disfonksiyonu göstererek modifiye etmişlerdir (43). Bu bulgular da bizim bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Santral sempatik çıkışın paradoks işlemesi nörokardiyojenik senkop ve idiopatik ortostatik hipotansiyonun patogenezi oluşturur. Burada afferent ve efferent yolların ince liflerinin etkilenmesi söz konusudur. Refleks arkının tamamlanamaması, iletimdeki bozulma, baroreseptör ve kardiyopulmoner reseptörlerin yeterli refleks yanıtı sağlayamaması nedeni ile senkop ve hipotansiyon meydana geldiği düşünülmektedir. Bu iki durumda da SSRI'lerinin oldukça etkili olduğu belirtilmektedir (31,33,74-76).

Bizim çalışmamızın sonuçlarından çıkan hipotez, DBH ve vazodepresör senkop bozukluklarının patofizyolojisinde, santral sinir sistemi yolundakine benzer olarak santral sempatik sistemin paradoks işlemesinin etkili olduğudur.

Bu çalışmanın verileri bizim daha önceki çalışmamızı desteklemektedir. Sertralinin 4 haftalık tedavi sonrasında hemodiyaliz tedavisinin % 50'den fazlasında olan semptomatik DBH epizodları olan hastalarda (semptomatik hipotansiyon ve tedavi edici girişim sayısında azalma) DBH'da etkili bulunmuştur (78).

Optimum kuru ağırlık ve kardiyak fonksiyona sahip bu hastalar aşırı ultrafiltrasyon ve kardiyak hastalıkları açısından iyi değerlendirildi. Sertralin tedavisi öncesi ve sertralin tedavisi sonrasında DBH nedeni olabilecek faktörler arasında farklılık yoktu. Bu nedenle bu hastalarda otonomik disfonksiyon DBH oluşumundaki en önemli neden olarak görüldü. DBH (-) hastalarda ve kontrol grubunda tüm KHD verileri ve DBH (+) hastalarda supin pozisyonundaki KHD parametreleri sertralinden etkilenmedi. Bu ilaç özellikle sinus nodunda sempatetik modulasyonun (LFNU) ortostatik cevabını ve sempatovagal balansı (LFP/HFP) artırır ve head-up tilt sırasında parasempatetik modulasyonun (HFNU) azalmasına sebep olur. DBH (+) grup ortostatizm KHD yanıtı sertralin tedavisi sonrasında kontrol grubuna benzer şekilde olmuştur. Özellikle sempatovagal balansı gösteren LF/HF

oranında, sempatetik modülasyon (LFNU) ve parasempatetik modülasyon'u (HFNU) gösteren KHD'i parametrelerinde sertralin tedavi sonrasında kontrol grubu ile benzer değerler bulundu.

DBH (+) hastaların ortostatizme otonomik cevabı 4 haftalık sertralin tedavisi sonrasında normal fizyolojik duruma daha yakın hale gelmiştir. Çalışmanın sonuçları santral sinir sistemi (SSS) serotonerjik yolunun DBH patogenezinde etkili olduğunu göstermiştir. Bu yolun rolü burada saptandığı gibi vazodepresör senkop sendromunda SSRI'leri ile tedavidir. Vasovagal senkopda paroksetin (76), ortostatik hipotansiyonda fluoksetin (74), nörokardiyojenik senkopda da sertralinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (31,33,75).

Bununla beraber çoğu nörolog araştırmacı DBH ve vazodepresör senkop hastalarında patogenezin benzer olduğunu düşünmektedirler (31). DBH hemodiyalize giren SDBY hastalarında önemli bir morbidite nedenidir (1,2,10). Çoğunda hemodiyaliz sırasında hastalarda şiddetli ve ani kan basıncı düşmesi görülür. Çok şiddetli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bu problemde serebrovasküler yetmezlik ve myokard iskemisi oluşur (1,10).

Yüksek diyalizat sodyumu, sodyum modelingi, soğuk diyalizat ısısı, kuru kilonun iyi ayarlanması, bikarbonatlı diyaliz, diyalizat elektrolitlerinin düzenlenmesi DBH'u önlemede günümüzde uygulanan manevralar arasında yer almaktadır (13,68,85). Semptomatik DBH gelişen hastalarda başlangıç bilinen bu müdahalelere yanıt alınamayan veya tedaviyi tolere edemeyenlerde DBH 'nu azaltmak için farmakolojik tedavi gereklidir (10).

Hemodinamik stabiliteyi düzeltmek için vazoaktif maddeler, L-DOPS, mitodrine ve lizin vazopresin, karnitin uygulanır (70,71,79,80). Ancak bu ajanların çoğu zor tolere edilebilen ve az etkili ajanlardır (10). Bizim çalışmamız yüksek sodyum ve soğuk diyalizat ısısında oluşan diyalize bağlı hipotansiyonun tedavisinde sertralin'in alternatif olarak kullanılabileceğini gösterdi (78).

Sertralin hidroklorid SSRI'dür. İyi bilinen bir antidepresan olan bu ilacın SDBY'de kullanılmasında doz ayarlaması gerekmez. Yan etkileri; baş dönmesi, uykusuzluk, yorgunluk, somnolans ve baş ağrısıdır. Tüm bunlar yaşamı tehdit edici değildir, ilacın kullanımıyla zamanla düzelir (77). Bununla birlikte 100 mgr/gün dozunda sertralin alan hastaların %25'nin yan etkilerden dolayı tedaviyi tolere edemeyeceği belirtilmektedir (78). Bizim çalışmamızda düşük doz sertralin kullanıldı (50mgr/gün) ve tedaviyi bırakmayı gerektirecek yan etkiye rastlanılmadı. Yani 50 mgr/gün dozunda sertralin hiçbir yan etki olmaksızın DBH'un düzelmesinde efektifdir.

Sonuçta; sertralin hidroklorid hemodiyaliz tedavi seanslarının % 50'den fazlasında belirtilen semptomatik DBH epizodlu hastaların, DBH epizodlarını önler. Önleyici etkisi hipovolemik stresde otonomik cevabın regülasyonunun gelişmesine bağlı olabilir şeklindedir.

## SONUÇLAR

1) Bu çalışmada hemodiyaliz tedavisi gören (diyalize bağlı hipotansiyonu olan ve olmayan) hastalarda ve normal kontrol grubunda sertralin tedavisi öncesi ve sonrasında kardiyak otonom fonksiyonlar değerlendirilmiştir.

2) Diyalize bağlı hipotansiyonu olan hastalarda diyalize bağlı hipotansiyonu olmayan hastalara göre diyaliz parametrelerinden ultrafiltrasyon, üre azalma oranı, giriş ortalama kan basıncı değerleri açısından fark yoktu. En düşük ortalama kan basıncı, çıkış ortalama kan basıncı ve tedavi edici girişim sayısı açısından sertralin tedavisi sonrasında öncesine göre belirgin düzelme gözlemlendi.

3) Hemodiyaliz tedavisi gören tüm hastalarda kardiyak otonomik disfonksiyon tespit edildi.

4) Diyalize bağlı hipotansiyonu olan hastalarda özellikle tilt testi sırasında kalp hızı değişkenliği parametrelerinde hastaların hipotansif uyarılara paradoks otonomik yanıt verdikleri gözlemlendi.

5) Sertralin tedavisi öncesi ve sertralin tedavisi sonrası parametreler kıyaslandığı zaman DBH (-) ve normal kontrol grubunda kardiyak otonomik fonksiyonlarda değişiklik yoktu. DBH (+) hastalarda sertralin tedavisi sonrasında tilt testine verilen paradoksal otonomik yanıtta belirgin düzelme gözlemlendi.



## ÖZET

Sertralin hidroklorid tedavisinin diyalize bağı hipotansiyonu (DBH) olan hastaların hemodinamik parametrelerinde düzelme sağladığı görülmüştür. Bu çalışmanın amacı DBH'lu hastaların otonomik fonksiyonları üzerinde sertralinin etkisini irdelemektir.

DBH'u olan 10 hasta, DBH olmayan 10 hasta hemodiyaliz hastası ve sağlıklı kontrol grubu için 10 hasta alındı. Hastaların tümü 4 hafta 50mgr /G sertralin tedavisi aldı. Tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı değişkenliği (KHD), supin ve tilt pozisyonlarında ölçüldü. Tilt pozisyonunda otonomik cevap tilt pozisyonunda KHD'den supin pozisyonundaki KHD'yi farkıyla ( $\Delta$ ) hesaplandı.

Tilt pozisyonunda KHD'liği analizi, DBH'lu hastalarda sempatik modülasyon ve sempatovagal balansa paradoksal azalma gösterirken, DBH gelişmeyen hasta kontrol grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda LFNU (düşük frekans komponentlerin normalize güçleri) ve LFP/HFP ( düşük frekans/ yüksek frekans komponentleri) oranında artma oldu. DBH sıklığı, sertralin alımında anlamlı olarak azaldı ( $P<0.001$ ). DBH hastalarının sınır değerleri LFNU (sempatik modülasyon) ( $P<0.05$ ) ve LFP/HFP (sempatovagal balans) ( $P<0.01$ ) arttı. DBH hastalarında sertralin periyodunda yüksek frekans komponentinin normalize gücünde azalma oldu ( $P<0.05$ ) (parasempatik modülasyon).

DBH'da sertralinin görülen etkisi hipovolemide otonomik cevabın regülasyonundaki gelişmeye bağı olabilir şeklindedir.

## 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) Dheenan 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) Zager PG, Nolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P. For the Medical Directors of Dialysis clinic, Inc: "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561-569.
- 10) Perazella MA. Pharmacologic options available to treat symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 26-36.

- 11) Leunissen KML, Kooman JP, Van der sande FM: Acut dialysis complications.  
In: Lomeire N, Mehta RL. ed. Complications of Dialysis. Marcel Dekker Inc, New York. 2000; 69-83.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. N Engl J Med 1984; 310: 19-23.
- 18) Tzamaloukas AH, Ramdeen G. Interdialytic weight gain: role of salt and water intake . Int J Artif Organs 1999; 22: 64-68.
- 19) 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.

- 20) Henrich WL, Woodard TD, McPhaul JJ Jr: The chronic efficacy and safety of high sodium dialysate: Double-blind crossover study. *Am J Kidney Dis* 1982; 11 : 349-353.
- 21) Raja RM. Sodium profiling in elderly hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (suppl) : 42-45.
- 22) Daugirdas JT. Pathophysiology of Dialysis Hypotension: An Update. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 4) : 11-17.
- 23) Leyboldt JK, Cheung AK, Steuer RR, Harris DH, Conis JM. Determination of circulating blood volume by continuously monitoring hematocrit during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 214-219.
- 24) Rothe Cf . Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 1983; 63: 1281-1342.
- 25) Sanders JS, Ferguson DW. Cardiopulmonary baroreflexes fail to modulate sympathetic responses during isometric exercise in humans: Direct evidence from microneurographic studies. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1241-1251.
- 26) Trimarco B, Lembo G, Deluca N, Volpe M, Ricciardelli B, Conderelli G, Rosiello G, Condorelli M: Blunted sympathetic response to cardiopulmonary receptor unloading in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. A possible compensatory role of atrial natriuretic factor. *Circulation* 1989; 80: 883-892.
- 27) Zucchelli P, Santoro A. Dialysis-induced hypotension: A fresh look at pathophysiology. *Blood Purif* 1993; 11: 85-98.
- 28) Zucchelli P, Santoro A. The Management of hypotension in dialyzed patients. *Miner electrol Metab* 1999; 25: 105-108

- 29) Koomans HA, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Plasma volume recovery after ultrafiltration in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1984; 26: 848-854.
- 30) Jacob AD, Elkins N, Reiss OK, Chan L, Shapiro JJ. Effects of acetate on energy metabolism and function in the isolated perfused rat heart. *Kidney Int* 1997; 52: 755.
- 31) Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiologic concepts and clinical evaluation. *PACE* 1997; 20: 572-584.
- 32) 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.
- 33) Theodorakis GN, Markianos M, Livanis EG, Zarvalis E, Flevari P, Kremastinos DT. Central serotonergic responsiveness in neurocardiogenic syncope: a cloropamine test challenge. *Circulation* 1998; 98: 2724-30.
- 34) Savica V, Musolino R, Di Leo R, Santaro D, Vita G, Bellinghieri G. Autonomic dysfunction in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 118-121.
- 35) Ewing DJ, Winney R. Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent hemodialysis. *Nephron* 1975; 15: 424-429
- 36) 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.
- 37) Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Yee R. Time and frequency domain analyses of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1258-1262.
- 38) Takahashi H, Matsuo S, Toriyama T, Kawahara H, Hayano J. Autonomic dysfunction in hemodialysis patients with persistent hypotension. *Nephron* 1996; 72: 418-423.

- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) Tavena O.S., Masin G, Polenakovic M, Stojcev S, Stojkovski L. Autonomic nervous system dysfunction and volume nonresponsive hypotension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 123-126.
- 43) 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.
- 44) 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
- 45) Malik S, Winney RJ, Ewing DJ. Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function. *Nephron* 1986; 43: 191-195
- 46) 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.

- 47) ESC/NASPE Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
- 48) 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.
- 49) Dheenan S, Venkatesan J, Grubb BP, Henrich WL. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 624-630.
- 50) Eving DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *British Medical Journal* 1982; 285: 916-918.
- 51) Eving DJ, Martyn CN, Young RJ. The value of the cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1988; 8: 491-498.
- 52) Eving DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1986; 15: 855-888.
- 53) Ewing DJ, Neilson JMM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br heart J* 1991; 65: 239-244.
- 54) Çorakçı A. Diyabetes mellitusun komplikasyonları. *Türk diyabet yılığı* 1996. İstanbul. 1996, 239-248.
- 55) Bozkurt A, Birand A, Kudaiberdieva GZ. Myokard infarktüsü sonrası kalp hızı değişikliğinin klinik ve ekokardiyografik bulgularla ilişkisinin değerlendirilmesi. *Türk kardiyol derm Arş* 2001; 29: 153-157.
- 56) Baykan M, Kaynar, Erdöl C. Kalp hızı değişkenliği ve klinik önemi. *MN Kardiyoloji* 6/1 şubat 1999; 54-61.

- 57) Benditt DG, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstem S. Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated(cardioneurogenic)syncope:Rationale and proposed protocols. PACE 1991; 14: 1528-1537.
- 58) Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, Wolfe D, Hahn H Elliot L. Head-upright tilt-table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome. Am J Cardiol 1992; 69: 904-908.
- 59) Görenek B. Tilt testi sonuçlarını etkileyebilecek faktörler. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 41-48.
- 60) Sutton R, Bloomfield DM. Indications, methodology and classification of results of tilt-table testing. Am J Cardiol 1999; 84: 10-19.
- 61) Fitzpatrick A, Sutton R. Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. Lancet 1989; 1: 658-660.
- 62) 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.
- 63) Sherman RA. Modifying the dialysis prescription to reduce intradialytic hypotension. Am J Kidney Dis 2001; 38 (suppl 4): 18-25.
- 64) Sherman RA, Torres F, Cody RP. Postprandial blood pressure changes during hemodialysis. Am J Kidney Dis 1988; 12: 37-39
- 65) 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.
- 66) Jost CMT, Agarwal R, Khar-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.



- 67) Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Parazella MA. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 920-926.
- 68) 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
- 69) Sherman RA, Bialy GB, Gazinski B, Bernholz AS, Eisinger RP. The effect of dialysate calcium levels on blood pressure during hemodialysis. *Am J Kid Dis* 1986; 8: 244-247
- 70) Ahmad S, Robertson HT, Golper TA, Wolfson M, Kurtin P, Katz LA, Hirschberg R, Nicora R, Ashbrook DW, Kopple JD. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 1980; 38: 912-918.
- 71) Fleyrn JJ, Mitchell MC, Caruso FS, McElligott MA. Midodrine treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Clin Nephrol* 1996; 45: 261-267.
- 72) Cruz DN, Mahnensmith RL, Perazella MA. Intradialytic hypotension: Is midodrine beneficial in symptomatic hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 772-779.
- 73) Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: A double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1983; 95: 38-48.
- 74) Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Wolfe D, Lorton M, Madu E. Fluoxetine hydrochloride for the treatment of severe refractory orthostatic hypotension. *Am J Med* 1994; 97: 366-368.

- 75) Grubb BP, Samoilo D, Kosinski D, Kip K, Brewster P. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 490-494.
- 76) 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.
- 77) Kelsey JE, Nemeroff CB. Sertraline. In: Sadock BJ, Sadock VA ed. *Comprehensive Textbook of Psychiatry seventh edition*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2000; 2451-2455.
- 78) Yalcin AU, Sahin G, Erol M, Bal C. Sertraline hydrochloride treatment for patients with hemodialysis hypotension. *Blood Purif* 2002; 20: 150-153.
- 79) 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.
- 80) Iida N, Tsubakihara Y, Shirai D, Imada A, Suzuki M. Treatment of dialysis induced hypotension with L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine. *Nephrol Dial Trans* 1994; 6: 1130-1135.
- 81) Oe B, De Fister CWH, Oe PL, Stevens P, De Vries PMJM. Diameter of inferior caval vein (VCD) and bioelectrical impedance analysis (BIA) for the analysis of hydration status in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 38-43
- 82) Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergström J. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997; 30: 459-465

- 83) Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 125-130
- 84) Birand A, Kudaiberdieva GZ, Batyraliev TA, Akgul F, Usal A. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology* 1997; 48; 413-422.
- 85) Sadowski RH, Allred EN, Jabs K. Sodium modelling ameliorates dialytic and interdialytic symptoms in young hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1192-1198.

T.C. YAKSEKÖRETİM KURULU  
DOMINANTASYON MERKEZİ