

DİYALİZ HİPOTANSİYONUNDA NİTRİK OKSİDİN ROLÜNE AİT TARTIŞMALI SONUÇLAR

CONFLICTING RESULTS ABOUT THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN DIALYSIS INDUCED HYPOTENSION

Ü.Derici, R.Mutluay, T.Annsoy, D. Erbaş**, Ş.Sindel, O.Söylemezoğlu*, M. Bali, E.Hasanoğlu*

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji ve *Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, **Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Hemodiyaliz seansı sırasında gözlenen akut hipotansiyonda endojen nitrik oksidin olası rolünü araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Çalışmaya daimi olarak haftada üç gün 4 saat hemodiyalize giren, normal kan basıncına sahip ve herhangi bir antihipertansif ilaç kullanımı olmayan 27 son dönem böbrek yetmezlikli hasta alındı. Hemodiyaliz işlemi hemofan dializer ve bikarbonatlı solüsyon ile yapıldı. Hastaların diyaliz öncesi 12 saat ve diyaliz seansı boyunca aç kalmaları sağlandı. Vakaların diyaliz boyunca saat başı kan basıncı ölçümleri yapıldı. Plazma nitrat düzeyi ölçümleri için tüm vakalardan diyaliz öncesinde, diyalizin 2. saati sonunda ve diyaliz bitiminde kan örnekleri alındı. Hemodiyaliz seansı boyunca kan basınçlarında görülen değişimlere göre hastalar iki gruba bölündüler: Birinci gruba, hemodiyaliz süresince ortalama arter basıncı (OAB) 10 mmHg ve üstünde azalma gösteren 16 hasta; ikinci gruba ise OAB değerleri bu düzeyden daha az değişim gösteren 11 hasta dahil edildi. Birinci grubda diyaliz öncesi ortalama OAB 83.8 ± 16.2 mmHg iken diyaliz sonunda 65.8 ± 15.2 mmHg olarak bulundu ($p=0.001$). İkinci grubta ise diyaliz öncesi ortalama OAB 88.9 ± 8.9 mmHg, diyaliz sonunda 87.8 ± 9 mmHg ölçüldü ($p=0.43$). Ultrafiltrasyon hızı açısından iki grup farklı değildi ($p=0.34$). Hemodiyaliz öncesi plazma nitrat düzeyleri hipotansif grupta 76.4 ± 69.7 mmol/L, normotansif grupta 63.2 ± 34.9 mmol/L idi ($p=0.9$). Diyaliz bitiminde ölçülen nitrat düzeyleri ise her iki grupta anlamlı olarak azalarak hipotansif grupta 32.6 ± 19.3 mmol/L'ye ($p=0.000$); normotansif grupta ise 33.8 ± 13 mmol/L'ye ($p=0.006$) geriledi. Plazma nitrat düzeyleri ile OAB değişimleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı ($p=0.2$). Bizim sonuçlarımız, diyalizin indüklediği hipotansiyonda artmış nitrik oksid düzeylerinin rolü olduğunu bildiren daha önceden yapılmış çalışmalarla gelişki içindedir. Vaka sayılarımız yeterli olmamakla birlikte diyalizin indüklediği hipotansiyonda nitrik oksidin olası rolünün hala tartışmalı olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, nitrik oksit, akut hipotansiyon, adrenomedullin

SUMMARY

This study was planned to investigate the possible role of endogenous nitric oxide (NO) in acute hypotension during hemodialysis. Twenty-seven patients who had normal blood pressure before hemodialysis (HD) were included in this study. None of the patients was receiving antihypertensive drugs. The patients were dialyzed for 4 hour three times a week using hemophane membranes and a bicarbonate-based dialysate in our hemodialysis centre. The participants did not eat during dialysis. In all cases, blood pressures were recorded at every hour and for the measurement of plasma nitrate, blood samples were collected before the start of dialysis, at 2 hours after the start of dialysis (mid-dialysis) and after the end of dialysis. On the basis of their blood pressure responses during hemodialysis, the patients were divided into two groups: 16 patients who had hypotensive episodes during hemodialysis were defined as those in whom mean arterial pressure (MAP) decreased more than 10 mmHg. The remain patients ($n=11$) were included in the other group named normotensive patients. In the first group, MAP were 83.8 ± 16.2 mmHg and 65.8 ± 15.2 mmHg before and after hemodialysis respectively ($p=0.001$). In the second group, MAP were 88.9 ± 8.9 mmHg and 87.8 ± 9 mmHg before and after dialysis, respectively ($p=0.43$). Ultrafiltration rate was not differ between hypotensive and normotensive groups ($p=0.34$). Plasma nitrate levels at the initiation of hemodialysis did not differ significantly between hypotensive (76.4 ± 69.7 mmol/L) and normotensive (63.2 ± 34.9 mmol/L) patients ($p=0.9$). In addition, nitric oxide production markedly decreased during hemodialysis into each groups (from 76.4 ± 69.7 to 32.6 ± 19.3 $p=0.000$ in the first group, from 63.2 ± 34.9 to 33.8 ± 13 , $p=0.006$ in the second group) and did not found any correlation between NO production and MAP after hemodialysis ($p=0.2$). Our present results appear to conflict with previous studies showing that enhanced NO biosynthesis may contribute to hemodialysis induced hypotension. Although the number of patients is not enough, we suggest that the role of NO in dialysis-induced hypotension is still unclear.

Key words: Hemodialysis, nitric oxide, acute hypotension, adrenomedullin

GİRİŞ

İntradiyalitik hipotansiyon diyaliz sırasında gelişen önemli bir komplikasyondur (1). İntradiyalitik hipotansiyon (İDH) son dönem böbrek yetmezliği olup diyalize giren vakalarda diyaliz sırasında % 25-50 arasında görülür ve önemli bir morbidite nedenidir (2,3)- İDH'nun olası nedenleri arasında diyaliz sırasında aşırı volüm çekilmesi, asetatlı diyaliz, diyalizat ısısı, selüloz membran toksisitesi, diyaliz sırasında yemek yeme, perikardiyal efüzyon varlığı, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, regülatör peptit ve hormonlardaki (nitrik oksit, adenozin, adrenomedullin...) değişiklikler sayılabilir (1,3,4,5,6). Nitrik oksit (NO) kardiyovasküler dinaminin regülasyonu için önemli bir mediatördür. NO'nun büyük kısmı NO sentetaz aracılığı ile L-Arginin ve moleküler oksijenden sentezlenir (5). Hemodiyaliz sırasında oluşan hipotansiyonun patogenezinde makrofajlardan artmış miktarda sentezlenen nitrik oksit de sorumlu tutulmaktadır (6). Nishimura ve ark.'na göre diyaliz öncesi artmış plazma nitrik oksit konsantrasyonu İDH için yüksek riski gösteren bir marker olabilir (7). Bu vakalardaki artmış NO üretimi, sempatik aktivite ve beraberindeki kardiyak yanıtı inhibe ederek intradiyalitik hipotansiyona katkıda bulunuyor olabilir (7).

Bu çalışma hemodiyaliz seansları arasında normotansif olan ve herhangi bir antihipertansif tedavi almayan toplam 27 hastada diyaliz sırasında oluşan kan basıncı değişikliklerini belirlemek, bu değişimlerin plazma nitrat düzeyleri ile korelasyonunu tanımlamak ve NO'nun diyaliz sırasında gelişen hipotansiyonda rolü olup olmadığını araştırmak amacıyla planlandı.

Materyal ve Metod

Hemodiyaliz öncesi normotansif olup herhangi bir antihipertansif tedavi almayan toplam 27 (15 E/12 K) hasta çalışmaya alındı. Hastaların 12'sinde primer hastalık kronik pyelonefrit, 3'ünde kronik glomerülonefrit, 4 vakada amiloidozis, 1 vakada hipertansif nefroskleroz, 1 vakada SLE ve 1 vakada postrenal kronik böbrek yetmezliği olup 5 vakada etyoloji belli değildi. Bütün hastalar haftada üç gün ve toplam 4 saat diyalize girmekteydiler. Hiçbir hastada hipervolemi bulguları yoktu. Hemodiyaliz esnasında hemofan membran ve bikarbonatlı diyalizat kullanıldı. Antikoagülasyon için heparin uygulandı. Hemodiyaliz seansı boyunca aynı hemşire ve aynı kan basıncı ölçüm cihazıyla, saat başı kan basıncı ve nabız ölçümleri yapıldı. Ortalama arter basıncı (OAB), diastolik kan basıncı + $1/3 \times$ (nabız basıncı) formülüyle hesap edildi. Hastalar hemodiyalize 12 saatlik ağıktan sonra alındılar ve diyaliz başlangıcında 0. saat kan örnekleri alındı. Hemodiyaliz seansının ortasında 2. saat kanları ve hemodiyaliz bitiminde de 4. saat kan örnekleri alındı. Hemodiyaliz seansı boyunca hastalara oral gıda

verilmedi. Hemodiyaliz yapılan odanın sıcaklığı +20 °C'de tutuldu. Kontrol grubu sağlıklı 5 kadın ve 5 erkekte oluşturuldu.

Plazma nitrat ölçümü: Tüm hastaların kanları alındıktan sonra hemen santrifüj edilerek -85°C'de saklandı. Bütün kanlarda nitrat düzeyleri, Braman ve Hendrix (8) tarafından tanımlanan yöntemle uygun biçimde Sievers Model 280 A (USA) Nitric Oksid Chemiluminescence analizörü kullanılarak tayin edildi.

İstatistik: Grup içi ve gruplar arası ölçümlerin karşılaştırılmasında paired-unpaired students testi kullanıldı. Her gruptaki nitrat ve OAB değişimleri tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile değerlendirildi. Plazma nitrat değerleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar için pearson korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar arası yüzdeler ki-kare ve friedman ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan tüm hastaların hemodiyaliz seansı boyunca kaydedilen sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri kullanılarak ortalama arter basınçları belirlendi. Hemodiyaliz sonunda OAB -10 mmHg ve üstünde azalma gösteren vakalar hipotansif gruba, bu düzeyden daha az değişim gösteren vakalar ise normotansif gruba alındı. Hemodiyaliz başlangıcında normotansif olan 27 hastanın 16'sında hemodiyaliz 2. saatinden itibaren kan basıncı düşüklüğü izlenmeye başladı. Kan basıncındaki düşüklük hemodiyaliz 4. saatinde daha anlamlı bir boyuta erişti ve hemodiyaliz seansı sonunda ortalama arter basıncı bu hastalarda diğer hastalara göre daha anlamlı olarak düşüktü. Ortalama arter basıncı değerleri özellikle diyalizin ikinci yarısında düşme eğilimi göstermekteydi Diğer 11 vakada ise OAB diyalizin başlangıcından sonuna kadar anlamlı bir değişim göstermedi (**Tablo 1**).

Hemodiyaliz esnasında anlamlı kan basıncı düşüklüğü gözlenen hastaların cinsiyet, ortalama yaş, diyalize giriş süresi, hemodiyaliz esnasında yapılan ultrafiltrasyon miktar ve eritropoietin kullanımları açısından kan basıncı değişimi izlenmeyen hastalara göre anlamlı farklılıklar yoktu (**Tablo 2**).

Çalışmaya alınan tüm hastalarda hemodiyaliz öncesi ve hemodiyaliz seansı boyunca plazma nitrat değişimlerine bakıldığında diyaliz öncesi ölçülen nitrat düzeyi sağlıklı bireylerde ölçülen düzeylerden anlamlı olarak daha yüksekti (özellikle hipotansif grupta). Her iki grupta da hemodiyaliz seansı boyunca nitrat düzeylerinde anlamlı bir azalma oldu. Ancak her iki grubun 4. saat nitrat düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken, sağlıklı kontrollere göre iki grupta da hala anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 3**).

Her iki grubun ortalama kalp hızında diyaliz süresince belirgin değişiklik izlenmedi. Nitrat düzeyleri, hasta yaşı ile ters korelasyon gösteriyordu (**Şekil 1**). Nitrat düzeyi ile diyaliz öncesi OAB, diyaliz

Tablo 1: Her iki grubun diyaliz süresince ortalama arter basıncı(OAB) değişimleri

Tablo 1	Hipotansif grup n:16	Normotansif grup n:11	P
OAB (0.saat)	83.8 ±16.2	88.9 ±8.9	0.33
OAB (2.saat)	79.1 ±19.3	88.9 ±8.3	0.09
OAB (4.saat)	65.8 ±15.2*	87.8 ±9**	0.0001

*p=0.001 0. saate göre **p=0.43 0. saate göre

Tablo 2. Hipotansif ve normotansif gruptaki hastaların özellikleri

Tablo 2	Hipotansif grup	Normotansif grup	P
Vaka sayısı	16	11	-
E/K	9/7	6/5	0.8
Ort. Yaş	44.6±18.4	51.8±11.7	0.26
Diyaliz süresi	47.3±38.3	51.2±45.1	0.83
Ultrafiltrasyon miktarı	1.9±1.2	1.4±1	0.3
Epo kullanımı	9/16(%56.2)	7/11(%63.6)	0.61

sonrası OAB, diyaliz süresi, cinsiyet dağılımı, ultrafiltrasyon miktarı arasında korelasyon saptanmadı.

Eritropoietin (epo) alan ve almayan hastalarda kan basıncı değişimleri ve plazma nitrat değişimleri incelendiğinde, epo alanlarda diyaliz başlangıcı, 2. saat ve 4. saat nitrat düzeyleri epo almayanlara göre belirgin olarak yüksek bulundu. Her iki gruptaki diyaliz seansı boyunca olan nitrat değişimleri istatistiksel olarak anlamlıydı ve diyaliz boyunca anlamlı bir azalma kaydediliyordu. OAB ölçüm sonuçları da her iki grupta diyaliz seansı boyunca anlamlı bir düşme gösteriyordu, ancak hemodiyaliz başlangıcı ile 4. saatindeki OAB'lan açısından gruplar arasında fark yoktu (**Tablo 4**).

Tartışma

Hemodiyaliz sırasında ortaya çıkan hipotansiyon sebepleri araştırılırken, önceleri hemodiyaliz esnasında aktive olan monositlerden salınan interlökin-1 (IL-1) sorumlu tutulmuştur (IL-1

Tablo 3: Her iki grubun diyaliz süresince plazma nitrat değişimleri

Table 3	İipotansif grup (mmol/L)	Normotansif grup (mmol/L)	P	Kontrol (mmol/L)
Nitrat (0.saat)	76.4 ± 69.7*	63.2 ± 34.9*	0.9	18.75±7.9
Nitrat (2.saat)	47.4 ± 40.7	39.1 ± 22.4	0.53	—
Nitrat (4.saat)	32.6 ±19.3**	33.8 ±13*	0.86	-

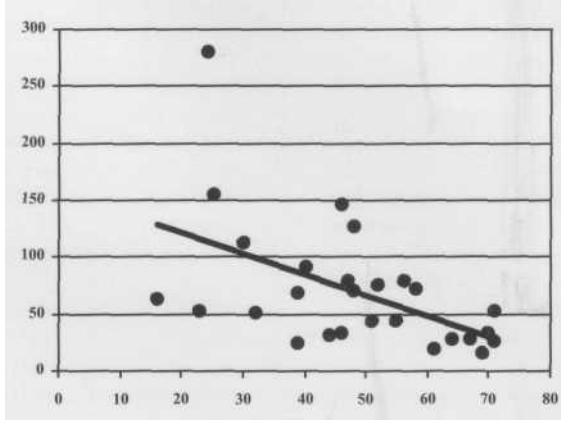
*P<0.05 kontrol grubuna göre, & p=0.006 0. saate göre, #p=0.000 0. saate göre

Tablo 4: Eritropoietin kullanan ve kullanmayan hastaların hemodiyaliz süresince OAB ve plazma nitrat değişimleri

Tablo 4	Epo alan n=16	Epo almayan n=11	p
OAB 0. Saat	83.3 ±11.6	89.9±15.5	0.21
OAB 4. Saat	74.4±14.5*	77.3±20.3*	0.66
Nitrat 0. saat	66.5±47.6	36.82±20.12	0.048
Nitrat 4. saat	24.2±17.2*	19.8±8.2*	0.45

*p<0.05 0. saate göre

hipotezi) (9,10). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, bu hipotansiyonda etkin olan faktörün, endotel, damar düz kas hücresi, lökosit, trombosit, makrofaj ve nöronlarda birbirinden farklı nitrik oksit sentaz enzimleri aracılığıyla sentezlenen nitrik oksit olduğu düşünülmeye başlanmıştır (5,7,10,11,12,13). Diğer yandan başka araştırmacılar hemodiyaliz hastalarındaki sempatik ve parasempatik fonksiyonlardaki anlamlı bozukluğa işaret ederek otonomik disfonksiyonun İDH'dan sorumlu olabileceği



Şekil I: Hastaların yaşları ile plazma nitrat düzeyleri arasındaki negatif doğrusal

görüşünü ortaya atmışlardır (1). Daugirdas ve ark. normal ve üremik bireylerde kardiyovasküler yanıt ve otonomik sinir sistemi fonksiyonlarını araştırmış ve kronik hemodiyaliz hastalarında diyaliz hipotansiyonun esas nedeninin otonom sinir sistemi fonksiyonları ve kardiyovasküler yanıtlardaki bozukluğun olduğunu ileri sürmüşlerdir (14). Çalışmamızdaki belirgin sonuçlardan biri hem normotansif hem de hipotansif grupta OAB değişimine oranla diyaliz süresince kalp hızında anlamlı bir artış izlenmemesidir. Özellikle hipotansiyon gösteren grupta kan basıncı düşüşleri anlamlı olarak yüksek olmasına karşın beklenen nabız artışı gözlenmemiştir. Bunun nedeni olarak üremik hemodiyaliz hastalarındaki otonom sinir sistemi disfonksiyonunun varlığı düşünülebilir. Hatta Nishimura ve ark'nın ileri sürdüğü gibi bu hastalarda plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunan NO sempatik sinir sistemi aktivitesini ve kardiyak yanıtları inhibe ediyor olabilir (7). Hastaların yaşları ile nitrat düzeyleri arasında negatif doğrusal bir korelasyonun olması özellikle yaşlı ve otonomik disfonksiyonun daha fazla geliştiği hasta popülasyonunda NO düzeylerinin kan basıncındaki aşırı düşüşleri engellemek amacıyla down-regülasyon göstermesiyle açıklanabilir. Çalışmamızdaki tüm hastalarda diyaliz öncesi ölçülen nitrat düzeyi, özellikle hipotansif grupta daha belirgin yüksekti. Hipotansif grupta daha belirgin olmak üzere her iki grup plazma nitrat düzeylerinde diyaliz boyunca anlamlı bir azalma saptandı. Kang ve ark'nın yaptığı çalışmada 17 hemodiyaliz hastasında plazma nitrit ve nitrat düzeyleri çalışılmış ve tüm hastalarda prediyaliz nitrit + nitrat düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (5). Yine aynı çalışmada artmış postdiyaliz plazma nitrit + nitrat konsantrasyonları ile ortalama kan basıncındaki azalma korele bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da tüm hastalarda diyaliz öncesi nitrat değerlerinin yüksek

bulunmuştur. Bu yüksek nitrat düzeylerinden diyaliz hastalarında üremik ortamın NO sentezi üzerine stimulator etkisi ve renal atılımın azalmasının sorumlu olabileceği düşünülmektedir (15). Hemodiyaliz esnasında düşen üre konsantrasyonu ile birlikte üremik plazmanın uyarıcı etkisinin azalması ve ölçülebilen nitrat fraksiyonunun hemodiyaliz ile uzaklaştırılması NO'nun diyaliz süresince düşmesine katkıda bulunan faktörlerdir (15). Blum ve ark'nın yaptığı çalışmada ise kronik böbrek yetmezlikli hastalarda nitrik oksit üretim hızı düşük bulunmuş ve NO üretimi ile renal yetmezliğin derecesi arasında bir korelasyonun olduğu işaret edilmiştir. Bu çalışmada NO üretimindeki azalma kronik böbrek yetmezlikli hastalarda artmış endojen NO sentez inhibitör birikimiyle açıklanmıştır (16).

Eritropoietin tarafından uyarılan polisitemi ile kan viskozitesinin arttığı bilinen bir gerçektir. Endotel bağımlı NO salınımında ise asıl nedenlerden biri damar duvarında yaratılmış olan shear stresidir. Dolayısıyla artan kan viskozitesi bu stresi oluşturan bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde kabul gören hipotezlerden biri, eritropoietin tarafından uyarılan polisiteminin L-Arginin'den NO sentez yolunu aktive edebildiğidir (17). Çalışmamızda eritropoietin tedavisi alan tüm hastalarda NO düzeyi bu tedaviyi almayanlara oranla yüksek bulunmuştur. Bu sonucu bu hipotezle kısmen açıklamak mümkün olsa da hemodiyaliz sırasında gelişen hipotansiyon NO ve eritropoietin arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için daha fazla ve geniş serileri içeren çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Diyaliz sırasında gelişen hipotansiyon sırasında adrenomedullin gibi başka vazodilatatör maddelerin artışı da sorumlu olabilir ve NO düzeyleri kompanzatriş down-regülasyon gösteriyor olabilir. Adrenomedullin potent ve uzun etkili (yaklaşık 30-60 dk) hipotansif bir peptittir (18,19). Yamasaki ve ark. yaptıkları bir çalışmada 54 hemodiyaliz hastasında prediyaliz plazma adrenomedullin düzeylerini 44 sağlıklı kontrole göre anlamlı yüksek bulurlarken, özellikle yüksek akımlı diyalizerlerle diyaliz yapıldığında adrenomedullinin kandan daha etkili olarak uzaklaştırıldığı ve bunun da hemodiyaliz hastalarındaki kan basıncı stabilizasyonuna fayda sağladığını öne sürmüşlerdir (18). Cases ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hipotansif hemodiyaliz hastalarında adrenomedullinin düzeyleri yüksek saptanırken, plazma nitrit/nitrat, IL-1 ve Tümör nekrozis faktör-a düzeylerini hipotansif ve normotansif hastalar arasında farklı bulmamışlardır. Bu çalışmada plazma adrenomedullin düzeyi ile ortalama kan basıncı arasında ters ilişki olduğu saptanmış ve kronik hipotansiyon patofizyolojisi içinde de bu peptidin rolü olabileceği fikri ileri sürülmüştür (15). Letizia ve ark. ise yaptıkları çalışmada adrenomedullinin bir hemodiyaliz seansı boyunca artış gösterdiğini,

beraberinde kan basıncında anlamlı bir azalma olduğunu, ancak adrenomedullin düzeylerindeki artışın nedeninin açık olmadığını belirtmişlerdir (19). Hemodiyaliz hastalarında adrenomedullin ile ilgili yapılan çalışmalarda henüz kesin sonuçlar elde edilmiş değildir. Ancak bu hastalardaki hipotansiyondan adrenomedullinin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Biz çalışma grubumuzdaki hastalarda eş zamanlı olarak adrenomedullin düzeylerini ölçemedik. Ancak hemodiyaliz esnasında hipotansiyon yaratabilecek nedenler ekarte edilmesine rağmen hala anlamlı kan basıncı düşüklüklerinin gözleniyor olması ve plazma nitrat düzeylerindeki değişimlerle bu kan basıncı düşüklükleri arasında bir ilişkinin saptanamaması bizim de başka sorumlu faktörler olabileceği fikrini geliştirmemize neden olmuştur. Ancak unutulmaması gereken önemli bir nokta da, plazmada ölçülen nitrat düzeylerinin doku düzeyindeki NO aktivitesi hakkında kesin bilgi vermemesi olasılığıdır. Bu nedendir ki bu konuda kuvvetli bir vazodilatatör olan NO'nun rolü kolayca ekarte edilebilecek gibi görünmemektedir. Özellikle İDH patofizyolojisi isine yönelik olarak endotel ve vasküler düz kas hücresi seviyesinde NO aktivitesini belirlemeye yönelik olarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Kitamura M., Saito A.: Dialysis hypotension: a review of recent studies of causative factors; *Nephrology* 2001;6 (3): 109-112,
- 2) Schreiber M.J. Clinical dilemmas in dialysis: Managing the hypotensive patient setting the stage; *Am J Kidney Dis* 2001;38(4), Suppl 4: 1-10.
- 3) Perazella MA. Pharmacologic options available to treat symptomatic intradialytic hypotension; *Am J Kidney Dis* 2001;38 (4) Suppl 4 : 26-36.
- 4) Schreiber MJ. Clinical case-based approach to understanding intradialytic hypotension; *Am J Kidney Dis* 2001;38(4) Suppl 4: 37-47.
- 5) Kang E. S., Acchiardo S. R., Wang Y., Tevlin M. T., Hughes T., Cardoso S. Hypotension during hemodialysis: role for nitric oxide; *Am J Medical Sci* 1997; 313 (3):138-146.
- 6) Beasley D, Brenner BM. Role of nitric oxide in hemodialysis hypotension; *Kidney Int.* 1992;42: 96-100.
- 7) Nishimura M, Takahashi H, Maruyama K et al. Enhanced production of nitric oxide may be involved in acute hypotension during maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:809-817
- 8) Braman RS, Hendrix SA. Nanogram nitrite and nitrate determination in environmental and biological materials by vanadium (III) reduction with chemiluminescence detection. *Analytical Chemistry*,1989;61:2715-2718
- 9) Port F. K., VanDeKerkhove K. M., Kunkel S. L., Kluger M. J. The role of dialysate in the stimulation of interleukin-1 production during clinical hemodialysis; *Am. J Kidney Dis* 1987; 10(2):118-122
- 10) Türkmen M., Kavukçu S., Apaydın Ş., Soylu A. Çocuklarda hemodiyaliz sırasında ortaya çıkan hipotansiyonda nitrik oksidin rolü; *çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 1999;42:27-35.
- 11) Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG et al. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med* 1995;123:35-7
- 12) Nakayama M, Kawaguchi Y, Numata M, Hasegawa T, Hosoya T. Role of nitric oxide in hypotension during hemodialysis. *Nephron* 1998;79:490-491
- 13) Nishimura M. Role of NO in hemodialysis hypotension. *Int J Artif Organs* 1999;22:789-790
- 14) Daugirdas JT. Dialysis hypotension. A hemodynamic analysis. *Kidney Int* 1991 ;39 :233-246
- 15) Cases A., Esforzado N., Lario S., Vera M., Pedret J. L., Fillat F. R., Jimenez W. Increased plasma adrenomedullin levels in hemodialysis patients with sustained hypotension; *Kidney Int* 2000;57: 664-670.
- 16) Blum M., Yachnin T., Wollman Y., Chernihovsky T., Peer G., Grosskopf I., Kaplan E., Silverbeg D., Cabili S., Iaina A. Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure; *Nephron* 1998;79:265-268.
- 17) Wilcox C.S., Deng X., Doll A.H, Snellen H., Welch WJ. Nitric oxide mediates renal vasodilation during erythropoietin induced polycythemia; *Kidney Int.* 1993;44:430-435
- 18) Yamasaki H., Nagake Y., Akagi S., Sugimoto T., Ichikawa H., Makino H. Plasma adrenomedullin levels in patients on hemodialysis; *Nephron* 2001;89:20-25.
- 19) Letizia C, Mazzaferro S., Chicca S., Cerci S., Subioli S., Cinotti GA., D'Erasmus E. Changes in adrenomedullin plasma concentrations during haemodialysis in patients with chronic renal failure; *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:519-520.