

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ UYGULAYAN
DİYABETİ OLMAYAN HASTALARDA ROZİGLİTAZON KULLANIMININ
PERİTON FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. EKREM DOĞAN

DR. ÇAĞATAY ÇİTİRİK
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ – 2009

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca benden yardımlarını esirgemeyen, tezimin her aőamasında destek olan Sayın Doç. Dr. Ekrem Doğan'a

Eğitimime katkıları olan anabilim Dalı Baőkanımız Doç. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na, Doç. Dr. Bülent Kantarçeken'e, Doç. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Doç. Dr. Ali Çetinkaya'ya, Yrd. Doç. Dr. Mesut Özkaya'ya, Doç. Dr. Akif Büyükebeőe'ye, Yrd. Doç. Dr. Ozan Balakan'a

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerinde yardımlarından ötürü Doç. Dr. Hasan Ekerbiçer ve Doç. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaőtığım tüm asistan arkadaşlarıma, Dr. Harun Yerhan'a, Dr. Sedat Köroğlu'na, ayrıca kliniğimiz hemőire ve personeline teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme,

Sevgisini ve desteğini hep yanımda bulduğum eőim Dr. Derya Çıtırık'a ve canım kızım Lara'ya sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
GRAFİK LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve etyoloji	4
2.1.3. Patogenez ve sınıflandırma	5
2.1.4. Klinik	7
2.1.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisi	10
2.1.5.1. Renal bozukluğun geri döndürülebilir nedenlerinin tedavisi	10
2.1.5.2. KBY progresyonunu etkileyen faktörlere yönelik tedavi	10
2.1.5.3. KBY komplikasyonlarının tedavisi	12
2.1.5.4. Renal replasman tedavisi	13
2.2. Periton Diyalizi	14
2.2.1. Tarihçesi	14
2.2.2. Periton diyalizinin esasları	15
2.2.3. Periton diyalizi çeşitleri	16
2.2.4. Periton diyalizi solusyonları	17
2.2.5. Periton diyalizinde hasta seçim kriterleri	18
2.2.6. Periton diyalizi komplikasyonları	20
2.2.7. Peritoneal eşitleme testi	21

2.2.8. Kt/V ve Kreatinin klirensi	24
2.2.9. Ultrafiltrasyon	28
2.3. İnsülin Direnci	31
2.3.1. Direnç mekanizmaları	32
2.3.2. İnsülin direncinin ölçülmesi	34
2.3.3. KBY’de insülin direnci	36
2.3.4. SAPD’inde insülin direnci	39
2.3.4. İnsülin direnci tedavisi	40
3. HASTALAR VE METOD	45
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	56
6. KAYNAKLAR	61
7. EKLER	75

TABLO LİSTESİ

- Tablo 2.1:** Kronik böbrek hastalığının evreleri
- Tablo 2.2:** Kronik böbrek hastalığı nedenleri
- Tablo 2.3:** KBY'yi agra ve eden faktörler
- Tablo 2.4:** KBY bulgu ve belirteçleri
- Tablo 2.5:** Üremik sendromda görülen klinik manifestasyonlar
- Tablo 2.6:** Standart PD solüsyonlarının içerikleri
- Tablo 2.7:** Periton diyalizinde görülen komplikasyonlar
- Tablo 2.8:** Periton diyalizi için klirens hedefleri
- Tablo 2.9:** Periton diyaliz hastalarında klirensi belirleyen faktörler
- Tablo 2.10:** Periton membranının yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olan durumlar
- Tablo 2.11:** İnsülin duyarlılığını etkileyen faktörler
- Tablo 4.1:** Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri
- Tablo 4.2:** Çalışmaya alınan hastaların KBY etyolojileri
- Tablo 4.3:** Hastaların rosiglitazone tedavisi öncesi ve sonrası bazı parametrelerinin karşılaştırması
- Tablo 4.4:** Hastaların roziglitazon tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve hemogram değerleri karşılaştırması
- Tablo 4.5:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bazı parametrik değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: İnsülin direnci

Şekil 3.1: Akış diyagramı

Şekil 4.1: Rosiglitazone tedavisinden önce ve sonra HOMA-IR değerleri

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 2.1: Standart PET eğrileri

KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ACEI	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ARB	:	Anjiotensin reseptör blokerleri
ALT	:	Alanin aminotransferaz
Ang-II	:	Anjiotensin-II
Ark	:	Arkadaşları
AST	:	Aspartat aminotransferaz
CANUSA	:	Canada and the United States
Cm	:	Santimetre
DM	:	Diyabetes Mellitus
D/P	:	diyalizat/plazma
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
FeBK	:	Demir bağlama kapasitesi
FSIGT	:	(Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test)
GAPD	:	Gece aralıklı periton diyalizi
GFH	:	Glomerüler filtrasyon hızı
GLUT	:	Glukoz taşıyıcısı (Glucose transporter)
HbA1c	:	Hemoglobin A1C
HDL-C	:	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (High-density lipoprotein cholesterol)
HOMA-IR	:	(Homeostasis model assessment of insulin resistance)
HPLC	:	(High Performance Liquid Chromotography)
IL	:	İnterlökin
IRS-1	:	Insulin reseptör substrat-1
Kg	:	Kilogram
K/DOQI	:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KrKl	:	Kreatinin klerensi
Kt/V _{üre}	:	Fraksiyonel üre klirensi

LDL-C	:	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (Low density lipoprotein cholesterol)
MCV	:	Ortalama eritrosit hacmi (Mean corpuscular volume)
mmHg	:	Milimetre cıva
m ²	:	Metrekare
NKF	:	National Kidney Foundation
PAI-1	:	Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (Plasminogen activator inhibitor-1)
PD	:	Periton diyalizi
PET	:	Peritoneal eşitleme testi (peritoneal equilibration test)
PI-3	:	Fosfatidil inositol-3
PKC	:	Protein kinaz-C
PPAR- γ	:	Peroksizom proliferatif activated reseptör- γ
QUICKI	:	Kantitatif insulin duyarlılık kontrol indeksi (Quantitative insulin sensitivity check index)
SAPD	:	Sürekli ayaktan periton diyalizi
SD	:	Standart Deviasyon
SDBY	:	Son dönem böbrek yetmezliği
SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences
SSPD	:	Sürekli siklik periton diyalizi
Tip2DM	:	Tip 2 diyabetes mellitus
Tg	:	Trigliserid
TGF- β	:	(Transforming growth factor-beta)
TNF- α	:	Tümör nekrozu faktörü alfa (Tumor necrosis factor-alpha)
TZD	:	Tiyazolidindionlar
UF	:	Ultrafiltrasyon
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein (Very low density lipoprotein)
WBC	:	Beyaz kan hücresi (white blood cell count)

ÖZET

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ UYGULAYAN DİYABETİ OLMAYAN HASTALARDA ROZİGLİTAZON KULLANIMININ PERİTON FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Giriş ve Amaç: İnsülin direnci non-diyabetik sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) hastalarında sıklıkla mevcuttur. Literatürde enalapril, verapamil, nifedipin gibi ilaçların periton fonksiyonları üzerine etkisini araştıran birkaç çalışma mevcuttur. SAPD hastalarında insülin direncinin peritoneal transport hızı ve diyaliz yeterliliği ile ilişkisi daha önce araştırılmamıştır. Roziglitazon kullanımı ile insülin direnci azalmaktadır. En sık kullanılan peritoneal fonksiyon testi peritoneal eşitleme testidir (PET). Peritoneal solut geçişini ve ultrafiltrasyonu ölçer. Diyaliz yeterliliğini ölçmede Kt/V'den faydalanılır. PET ve Kt/V diyaliz reçetesini belirlemede önemli parametrelerdir. Bu çalışmanın amacı roziglitazon kullanımının peritoneal membran transport özelliklerine ve diyaliz yeterliliğine etkisini değerlendirmektir.

Hastalar ve metodlar: KSÜ Tıp fakültesi hastanesi periton diyalizi polikliğimizde takip edilen onsekiz hasta çalışmaya dahil edildi. Hastanemiz etik kurulundan onay alındıktan sonra hastalara yazılı onam formu imzalatıldı.. Tüm hastaların başlangıçta Kt/V, PET, homeostasis model assessment of insulin (HOMA-IR) ve ultrafiltrasyon değerleri hesaplandı. Hastalara altı ay boyunca 4 mg roziglitazon verildikten sonra bu parametreler tekrar ölçüldü.

Bulgular: Ondört hasta çalışmayı tamamladı (Sekiz erkek/altı kadın). Ortalama yaş $38,6 \pm 12,3$ yıl ve diyaliz süreleri $25,7 \pm 18,1$ ay idi. Roziglitazon kullanımı ile KrKl [$52,97 \pm 11,25$ vs bazal $53,31 \pm 9,70$ L/hafta/ $1,73$ m², $p=0,37$], haftalık Kt/V_{urea} [$1,84 \pm 0,42$ vs bazal $1,92 \pm 0,29$, $p=0,23$] ve ultrafiltrasyon [$1716,07 \pm 532,28$ vs bazal $1833,92 \pm 600,52$ ml, $p=0,34$]. değişmedi. Roziglitazon kullanımı HOMA-IR'ni anlamlı olarak azalttı [$2,56 \pm 0,98$ vs baseline $3,91 \pm 2,48$, $p=0,016$]. Anlamlı derecede kilo alımı saptandı [$70,82 \pm 15,21$ vs bazal $68,7 \pm 14,5$ kg, $p=0,04$].

Sonuçlar: Roziglitazon kullanımı ile HOMA-IR anlamlı bir şekilde azaldı. PET ve Kt/V parametrelerinde değişiklik gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: SAPD, diyaliz yeterliliği, insülin direnci, Kt/V, PET

SUMMARY

EFFECT OF ROSIGLITAZONE ON PERITONEAL FUNCTION IN NON-DIABETIC CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Introduction and Objective: Insulin resistance is commonly observed in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients without diabetes. Insulin resistance and its association with peritoneal transport rate and dialysis adequacy in CAPD patients has not been studied before. Insulin resistance decreases with rosiglitazone use. The most widely used peritoneal function test is the peritoneal equilibration test (PET). It measures peritoneal solute transport and ultrafiltration. Kt/V_{urea} is used for determining the adequacy of CAPD. PET and Kt/V_{urea} are important parameters for the medications of dialysis patients. The aim of this study was performed to evaluate the effects of rosiglitazone on peritoneal membrane transport during a PET, as well as the effects on creatinine clearance (CrCl), Kt/V_{urea} , and 24-hour drained volume.

Patients and Methods: Eighteen CAPD patients who were following up in the outpatient peritoneal dialysis clinic of KSU hospital were enrolled in to study. All participants provided informed consent in accordance with the study protocol, and the protocol was approved by ethics committee of our hospital.. They had a baseline standard PET, dialysis adequacy and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) assessment performed. Subsequently, 4 mg rosiglitazone were administered during six months period. After six months, patients were thoroughly evaluated with a new PET, adequacy of dialysis, routine hematological and biochemical variables.

Results: Fourteen patients completed the study (Eight males/six females). Mean age was $38,6\pm 12,3$ years and dialysis duration $25,7\pm 18,1$ months. Rosiglitazone doesn't significantly modified peritoneal CrCl [$52,97\pm 11,25$ vs baseline $53,31\pm 9,70$ L/week/ $1,73$ m², $p=0,37$], weekly Kt/V_{urea} [$1,84\pm 0,42$ vs baseline $1,92\pm 0,29$, $p=0,23$] and ultrafiltration [$1716,07\pm 532,28$ vs baseline $1833,92\pm 600,52$ ml, $p=0,34$]. Rosiglitazone significantly decreased HOMA-IR [$2,56\pm 0,98$ vs baseline $3,91\pm 2,48$, $p=0.016$].

Conclusion: Rosiglitazone significantly decreased HOMA-IR. There were no changes in peritoneal Kt/V and PET parameters.

Key words: CAPD, dialysis adequacy, insulin resistance, Kt/V , PET.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların kronik, progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize olan nefrolojik bir sendromdur. Bu sendromun şiddeti asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından renal replasman tedavisi gerektirecek son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) düzeyine kadar değişmektedir. SDBY gelişen hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyondur.

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisinde diyalizatın periton boşluğunda beklediği dönemde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre ve diğer üremik toksinler diffüzyonla diyalizata geçerler. Solütlerin diffüzyonu, konsantrasyon farkının yüksek olduğu başlangıç döneminde en hızlıdır. Diyalizat ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça diffüzyon hızı azalır ve kan ile diyalizat konsantrasyonu eşitlendiğinde diffüzyon durur.¹

SAPD hastalarında standart veya yüksek konsantrasyondaki glukoz içerikli peritoneal diyaliz solusyonlarının hızlı ve sürekli bir biçimde emilimi olur. Kronik uyarı sonucunda diyabeti olmayan hastalarda da insülin salınımı artar. Bir hipoteze göre bu durum doku reseptör ekspresyonundaki down regülasyona bağlı olarak prediyabetik duruma benzer ve dokuların insülin duyarlılığını azaltır.² İnsülin direnci ve hiperinsülinemi SAPD hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir.³

SAPD tedavisinde periton membranının geçirgenlik hızının belirlenmesi tedaviyi hastaya göre şekillendirmenin ilk basamağıdır. Periton membranının transport özelliklerinin belirlenmesi için en sık olarak kullanılan yöntem Periton Eşitleme Testi, “Peritoneal Equilibration test” (PET)’dir. PET tedavi süresi boyunca belli aralıklarla tekrar edilerek periton geçirgenlik hızındaki değişiklikler izlenebilir. PET sonuçları hem hastanın periton membranının işlevsel durumunu ortaya koyar hem de tedavi yeterliliği hakkında nesnel verilere ulaşılmasını sağlar. Fraksiyonel üre klirensi ($Kt/V_{üre}$) ve kreatinin klirensi ($KrKl$), PD’de diyaliz yeterliliğini ölçmede kullanılmaktadır.

SAPD hastaları eşlik eden hastalıklar nedeniyle çeşitli ilaçlar kullanmaktadır. Bir kısım ilaçlar $Kt/V_{üre}$ ve PET üzerine etkilidir. Bunlar enalapril, nifedipin, verapamil, practolol, timolol ve metoprolol gibi ilaçlardır. Bu ilaçların hangi mekanizmayla peritoneal geçirgenliği artırdığı net değildir. Litaretürde $Kt/V_{üre}$ ve PET üzerine etkili oral ajan kullanımı hakkında az sayıda çalışma vardır.

SAPD tedavisi gören non-diyabetiklerde insülin direnci bir çok çalışmada gösterilmiştir. SAPD uygulayan hastalarda atreosklerotik kalp hastalığı, serebrovasküler olay ve myokard enfarktüsü gibi hastalıkların oluşumunda risk faktörleri arasında insülin direnci'nin önde gelen nedenler arasında olduğu gösterilmiştir. TZD'ler Tip2DM tedavisinde, polikistik over sendromu gibi bazı hastalıklarda, non-alkolik steato hepatitte, metabolik sendromda insülin direnci tedavisinde kullanılmaktadır.⁴ Peroksizom proliferatif activated reseptör (PPAR) aracılığı ile glukoz düşürücü ve diğer metabolik etkilerini gerçekleştirirler. PPAR- γ 'nın uyarılması periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır.⁵

SAPD hastalarında rosiglitazon kullanımı ile ilgili literatürde bir çalışma vardır. Bu çalışmada rosiglitazone kullanımının HOMA-IR'ini düşürdüğü ve bozulmuş açlık glukozunu düzelttiği bulunmuştur.⁶

İnsülin duyarlaştırıcı TZD'lerden rosiglitazon kullanımının .peritoneal fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim amacımız SAPD tedavisi alan hastalarda altı aylık rosiglitazon kullanımının Kt/V_{üre} ve PET üzerine etkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

2.1.1.Tanım

KBY üç ay veya daha fazla süreyle böbrek hasarının kan, idrar ve görüntüleme yöntemleri ile saptandığı veya glomeruler filtrasyon hızı'nın (GFH)<60 ml/dk/1,73 m² olmasıdır. KBY çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların kronik, progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur.⁷ GFH, genellikle zamanla giderek azalır; bu azalma altta yatan nedene ve hastaya göre büyük değişkenlik gösterir. Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir hastada; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulguları, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemede bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir. Böbreklerin herikisinin küçük olduğunun gösterilmesi KBY tanısında klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir. Bunun yanında amiloidoz, hidronefroz, polikistik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, multipl miyelom, edinsel immün yetmezlik sendromu ile ilgili nefropati ve böbreğin infiltratif hastalıklarında KBY olmasına rağmen böbrek boyutları küçülmemiş hatta büyük olabilir. Böbrekler küçükse tanı ve ayırıcı tanı amaçlı böbrek biyopsisinin yeri çok sınırlıdır.

Aslında böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek klinik açıdan yararlıdır. National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) kılavuzunda kronik böbrek hastalığı'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kriterler tablo 2.1'de gösterilmiştir.⁷

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

<i>Evre</i>	<i>Tanım</i>	<i>GFH, ml/dk/1,73 m²</i>
<i>1</i>	Normal veya yüksek GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
<i>2</i>	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89
<i>3</i>	Orta derecede GFH azalması	30-59
<i>4</i>	Ağır derecede GFH azalması	15-29

2.1.2.Epidemiyoloji ve Etiyoloji

KBY'ye sebep olan nedenler ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete göre farklılık gösterir. 1980'li yılların ortalarından beri dünyada renal replasman tedavisi (RRT) gören SDBY sıklığında belirgin bir artış görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) günümüzde yaklaşık 270.000 hasta diyaliz tedavisi ile, 100.000 kişi de transplantasyon ile yaşamına devam etmektedir ve 2010 yılında 600.000 kişinin RRT göreceği tahmin edilmektedir.⁸ SDBY'nin etyolojisinde dünyada diyabetes mellitus, kronik glomerulonefrit ve hipertansiyon bölgeye göre sıralaması değişmekle birlikte ilk üç sırayı paylaşmaktadırlar. Birleşik Devletler Böbrek Veri Sistemi (USRDS), Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği (EDTA) ile Türk Nefroloji Derneği'nde (TND) SDBY'ne yol açan nedenler karşılaştırıldığında diyabete bağlı nedenler açısından paralellik arz ederken, toksik nefropatinin ABD'de çok daha fazla olduğu görülmektedir.⁹

2007 yılı TND registry raporuna göre ülkemizde renal replasman tedavisi gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 709, insidansı milyon nüfus başına 140 olarak saptanmıştır.¹⁰ ABD için ise Aralık 1998'de nokta prevalansı milyon nüfus başına 1160 ve KBY insidansı milyon nüfus başına 308 olarak bildirilmiştir.

Tablo 2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri

<i>Etyoloji %</i>	<i>Avrupa*</i>	<i>ABD**</i>	<i>Türkiye***</i>
<i>Diyabetes Mellitus</i>	18,1	46,8	23,7
<i>Hipertansiyon</i>	10,4	28,6	22,9
<i>Kronik Glomerulonefrit</i>	12,2	8,1	8,7
<i>Polikistik Böbrek Hastalığı</i>	5,9	2,5	5,8
<i>Kronik Tubulointerstisyel Nefrit</i>	8,1	-	-
<i>Ürolojik nedenler</i>	-	2,1	6,2
<i>Diğer nedenler</i>	18,2	12,2	14,9

<i>Nedeni Belli Olmayanlar</i>	25,2	4,6	17,8
--------------------------------	------	-----	------

- * EDTA Registry 2005
- ** USRDS Annual Report 2007
- *** TND Kayıtları 2007

Etyolojisi belirsiz böbrek yetmezliği Türkiye, Avrupa ve ABD’de sırasıyla %17,8, %25,2 ve %4,6’dür. Etyolojisi belirsiz böbrek yetmezliğinin Türkiye’de özellikle ABD’ye göre oldukça fazla olduğu görülmektedir.¹¹ Ülkemizde hastaların önemli bir bölümü hekime ileri üremik tablo içinde başvurduğu için temelde yatan hastalığın bulunması mümkün olmayabilir. Bu bulgular tablo 2.2’de toplu olarak gösterilmiştir

2.1.3.Patogenez ve sınıflandırma

KBY’deki asıl patoloji ilerleyici nefron kaybı ve böbrek fonksiyonlarının kalan nefronlarca yürütülmeye çalışılmasıdır. Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğunda geri kalan nefronlarda bir adaptasyon oluşur. Sağlam kalan nefronlarda hipertrofi ve GFH’de artma olur. Nefrektomiye takiben geri kalan böbrek dokusu renal plazma akımının %80’ini alır. Hücre kitlesindeki en belirgin artış proksimal tübüllerde olmasına karşın, tüm nefron hipertrofiye olur. Tek nefron glomerüler filtrasyon oranı artarak diğer nefronların yapamadığı görevi yüklenmiş olur. Tübüler hipertrofi artmış enerji tüketimi ile bağlantılıdır. KBY’de böbreğin UF, sekresyon, reabsorbsiyon ve endokrin fonksiyonlarında değişik derecede ilerleyici azalma oluşur ve sonuçta idrarla atılan birçok metabolizma atığı organizmada birikmeye başlar. Üremik toksin adı verilen bu toksinlerden özellikle küçük ve orta molekül ağırlıklı olanlar üremik toksisiteden sorumlu tutulmaktadır.¹²

Persistan proteinüri veya sistemik hipertansiyonda glomeruler skleroza ve hiperfiltrasyon zedelenmesine yol açarak direkt glomeruler kapiller duvarda yıkıma yol açabilir. Bu nedenle skleroza gidişi hızlandırabilecek olan sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, proteinüri, hiperglisemi, nefrotoksik ilaçlar ve diğer etkenlerin süratle kontrol altına alınması gerekmektedir.

KBY’de araya giren akut stresler hastayı hızla üremik tabloya sokar. Genellikle hastalarda KBY zeminde akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişimine neden olan faktörler; araya giren enfeksiyonlar, dehidratasyon, nonstreoid antiinflamatuvar ilaçlar, aminoglikozid veya kontrast madde kullanımı olarak bilinmektedir. Bu reversible

faktörlerin giderilmesi ile hasta sıklıkla tekrar eski durumuna döner. KBY'yi agreve eden faktörler aşağıdaki tablo 2.3'de görülmektedir.

Tablo 2.3. KBY'yi agreve eden faktörler

Dehidratasyon	Kanama
Konjestif kalp yetmezliği	Hipertansiyon
Nefrotoksik ajanlar	Enfeksiyon
Obstrüksiyon	Gebelik

Böbrek yetmezliğinin derecesini belirlemede kullanılan en güvenli yöntem GFH'nin hesaplanmasıdır. GFH'de meydana gelen ilerleyici ve dönüşümsüz azalma gelişmekte olan KBY'nin en önemli göstergesidir. KBY klinik açıdan asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. GFH'nin tayininde kullanılan en sık yöntem K_{Cr}Cl'dir. GFH'ye göre KBY beş evreye ayrılarak incelenir.⁷

Evre 1: GFH'nin iyi korunduğu ancak böbrek hasarının var olduğu evredir. Böbrek hasarının göstergeleri tablo 2.4'de görülmektedir. KBY'nin klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Gebelik, diyet, protein yükü ve diğer uyarılar GFH'deki düşmeyi artırır.

Evre 2: Böbrek hasarı ile birlikte azalmış GFH'nin bulunması (60-89 mL/dk/1.73 m²) durumudur. Kan üre ve kreatinin konsantrasyonları normalin üst sınırındadır. Böbreğin ekskresyon, biosentetik ve regüle edilebilir fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti ve/veya bulgu yoktur.

Evre 3: GFH'de orta derecede azalma (30-59 mL/dk/1.73 m²) durumudur. GFH'de düşmenin yanı sıra BUN, kreatinin değerlerinin normal değerleri aşması, idrar konsantrasyonunda düşme, noktüri, poliüri, polidipsi, hafif anemi ve halsizlik, hipertansiyon gibi KBY'nin erken işaretleri bulunur.

Evre 4: Ciddi GFH azalması (15-29 mL/dk/1.73 m²) söz konusudur. BUN ve kreatinin kalıcı olarak yükselmiştir. Renal osteodistrofi bulguları, hiperfosfatemi ve hipokalsemi'nin ortaya çıktığı, ürik asit'in yükseldiği dönemdir. Normokrom

normositer anemi bulunur. Hafif metabolik asidoz görülür. Özellikle gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik sistemlerle ilgili bulgular ön plandadır.

Evre 5: SDBY aşaması olup, GFH'nin 15 mL/dk/m² altına indiği RRT'nin gerekli olduğu evredir. Yukarıdaki değişiklikler şiddetlenmiş, idrar miktarı rölatif olarak azalmış, tüm organ ve sistemlerle ilgili bulgular ortaya çıkmıştır. Son dönemde ortaya çıkan klinik sendrom, üremi olarak tanımlanır. Bu dönem konservatif tedavi ve diyet regülasyonun yetersiz kaldığı ömür boyu mutlak diyaliz desteğinin veya böbrek transplantasyonunun gerektiği dönemdir.

SDBY'de klinik-biyokimyasal ve metabolik bozukluklar gelişerek üremik durumun kliniğini oluştururlar. Bu durumu gösteren bulgu ve belirteçler aşağıdaki tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. KBY bulgu ve belirteçleri

<i>Belirteçler</i>	<i>Böbrek hasarını gösteren bulgular</i>
Proteinüri	Albumin veya total protein atılımı artmıştır
İdrar sediment bakışı	Eritrositler, lökositler, hücre silindirleri, kaba granüler silindirler ve yağ
Görüntüleme tetkikleri	Böbrek boyutunda anormallikler, böbrek boyutunda veya fonksiyonlarında asimetri, düzensiz şekiller, hidronefroz ve diğer idrar yolu anormallikleri, arteriyel stenoz ve diğer vasküler lezyonlar
Kan ve idrar abnormallikleri	Nefrotik sendrom, tübüler sendromlar (renal tübüler asidoz, potasyum atılım defektleri, renal glukozüri, renal fosfatüri, Fanconi sendromu)

2.1.4.Klinik

KBY'li hastaların semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. KBY'den etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. GFH 35-50 ml/dakika'nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. KBH evre üç olunca hastada farklı sistemlerle ilgili üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Üremi ile ilgili çeşitli organlardaki klinik manifestasyonlar tablo 2.5'de

görülmektedir.¹³ GFH 5-10 ml/dakika'ya inince SDBY'den bahsedilir. Serumda artan azotlu maddeler ve diğer yıkım ürünlerinin toksik etkileri sonucu üremik sendrom denilen bir çok belirti ve bulgular ortaya çıkar ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi RRT'ye ihtiyaç duyarlar.

Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından biri idrarı konsantre etme yeteneğidir. Diürenal ritim bozulur ve hastalarda noktüri başlar. KBY olan hastalarda SDBY'ye kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur.

Distal tubul ve kolonda aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışılır ve GFH 5 ml/dk'nın üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir. Ancak infeksiyon, hemoliz veya beklemiş kan transfüzyonu gibi nedenlerle K⁺ yüklenmesi durumlarında kolaylıkla hiperpotasemi gelişir.

GFH'nin 30 ml/dk'nın üzerinde iken genellikle metabolik asidoz gelişmez. Metabolik asidozun temel nedeni amonyum sentezinin yetersiz olmasıdır. Nefron başı üretilen amonyum artmasına rağmen nefron sayısı azaldığı için toplam amonyum üretimi azalmıştır.

KBY seyrinde görülen divalan iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığı için üremik kemik hastalığı terimi kullanılmaktadır. Üremik kemik hastalığı, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı, osteomalazik tip kemik hastalığı, düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Miks formlar da görülebilmektedir.

KBY'nin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübülü hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Genellikle GFH'nin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesiyle sekonder hiperparatiroidizme rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye başlar ve fizikokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi hiperparatiroidizmi daha ağırlaştırır.

Kan magnezyum düzeyi SDBY olan hastalarda yükselir ancak ek magnezyum yükü olmadığı sürece sorun çıkarmaz. Ürik asit için sınırlı bir regülasyon vardır; GFH 25-30 ml/dk'nın altına inince hiperürisemi ortaya çıkar.

Tablo 2.5. Üremik sendromda görülen klinik manifestasyonlar ¹⁴⁻¹⁶

SİSTEMLER	ETKİLERİ
SIVI-ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI	Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
SİNİR SİSTEMİ	Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningizm, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ	Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
PULMONER SİSTEM	Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
CİLT	Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM	İnsulin direnci, Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
KEMİK	Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2 mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
DİĞER	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu,

miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

2.1.5.Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

2.1.5.1. Renal bozukluğun geri döndürülebilir nedenlerinin tedavisi

KBY'ye neden olan hastalığa ek olarak KBY'de yeni gelişen bozukluğun geri döndürülebilir durumlarının düzeltilmesi gerekir.

a) Azalmış renal perfüzyonun nlenmesi.

Kusma, ishal, diüretik kullanımı veya kanamaya bağlı hipovolemik durumlar, kalp veya perikardiyal hastalığa bağlı hipotansif durumlar, enfeksiyonlar (sepsis) zamanında müdahale edildiğinde geri döndürülebilir renal fonksiyon bozukluğuna neden olurlar.

b) Nefrotoksik ilaç

KBY'de aminoglikozit antibiyotikler, kontrast ajanlar ve nonsteroid anti enflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı renal fonksiyonun bozulmasına neden olur. Bu gibi ilaçlardan kaçınmak gereklidir.

c) İdrar yolu obstrüksiyonu.

KBY'de açıklanamayan ani renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Vakit kaybetmeden tedavi edilmelidir.

2.1.5.2. KBY progresyonunu etkileyen faktörlere yönelik tedavi

KBY'de hastalık progresyonunda asıl hastalık dışında başka faktörlerinde ilişkili olduğu gösterilmiştir. KBY son döneme gelene kadar konservatif olarak tedavi edilir. Genellikle GFH<30-40 ml/dakika olduğu hasta grubunda böbrek yetmezliğinin ilerlemesinin kaçınılmaz olduğu yaygın kabul gören bir düşüncedir. Serum kreatinin düzeyi>2mg/dl olan kronik böbrek hastalığı grubunun ancak %5'inde spontan remisyonlar söz konusudur.¹² KBY'de progresyonu etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk, genetik, proteinüri, hiperlipidemi, HT ve sigara önemli yer alır.

a) İntaglomerular hipertansiyon ve glomeruler hipertrofi tedavisi

Sistemik hipertansiyon veya glomerüle özgü nedenler sonucu artan intraglomeruler basınç uzun dönemde renal fonksiyonların bozulmasını hızlandırır.¹⁷ Nefron kaybı oluştuktan sonra kalan nefronlar hem büyürler, hemde çalışmasını artırır. İlk başta koruyucu gibi görülen bu mekanizmanın uzun dönemde nefron kaybını hızlandırdığı gösterilmiştir.

Hiperfiltrasyon ile renal fonksiyon korunurken öte yandan anlaşılabilen bir mekanizma ile bu glomerulleri zedelemektedir. Kapiller duvardaki hidrostatik basınç artışı ve sonuçta kapiller duvardan protein geçişi söz konusu olup bu ikisinde zedeleme etki potansiyeli vardır. Sonuçta bu olaylar mezangiyum ve epitelyal hücrelerde değişikliğe yol açarak glomeruler skleroza sebep olurlar. Sonuçta kalan nefronların iş yükü artar, hiperfiltrasyon ve glomeruler kan akımı artışı oluşarak kısır döngü kurulur.¹⁸

Kanıtlanmış renoprotektif ve antiproteinürik etkilerinden dolayı, antihipertansif tedavinin temelini anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ile renin aldosteron sisteminin (RAS) inhibisyonu oluşturmalıdır. Ancak önerilen hedefe ulaşamamışsa diğer antihipertansif ilaçlar eklenmelidir.¹⁹ Diyabetik ve nondiyabetik nefropatili ratlarda bu ilaçlar proteinüriyi azaltır. KBY'nin progresyonunu geciktirir ve glomeruler lezyonların şiddetini azaltır. Bu fayda bu ilaçların glomeruler hipertansiyonu azaltıcı etkisinden kaynaklandığı düşünülür.²⁰ ACEİ'nin böbrek yetmezliğinde progresyonu azaltıcı etkileri: intraglomeruler basıncın azaltılması, üriner protein ekskresyonunun azaltılması, endotel yapı ve fonksiyonunun korunması, prokollagen oluşumunun azaltılması, glomerülosklerozun önlenmesi ile gösterirler.

b) Proteinürinin azaltılması: Proteinürinin azaltılmasının böbrek yetmezliğine gidiş üzerinde olumlu etkide vardır. Proteinin glomeruler kapiller duvara direkt toksik etkide bulunduğu ve monosit/makrofajların daha fazla toplanmasına neden olarak doku hasarını artırdığı düşünülmektedir. Antiproteinürik etkilerinden dolayı ACEİ veya ARB'ler kullanılır.¹⁹ İnsan çalışmalarında GFH'nin protein alımı ile korele olduğu ve protein kısıtlamasının KBY'de fonksiyonel bozulmayı yavaşlatabileceği tanımlanmıştır.

c) Proteinden kısıtlı diyet: Protein kısıtlamasının böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir. GFH<50-55 ml/dak./1.73m² olan hastalarda en sık önerilen protein alınımları 0.6-0.7 gr/kg/gün'dür. Glomerül içi basıncı düşürerek glomeruloskleroz gelişimini önleyen bu temel mekanizmanın yanısıra protein kısıtlamasının ek bazı mekanizmalar yolu ile de böbrek yetmezliği gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir.^{21,22}

d) Lipid düşürücü tedavi: Hiperlipideminin klofibratlar ile veya statinler ile tedavi edilmesi deneysel modellerdeki böbrek lezyonlarında açık bir iyileşme sağlar. Balık yağı ile desteklenmiş diyet üremik hastalarda kan viskozitesi ve sistemik hipertansiyonu azaltmakta ve hiperlipidemiye düzeltmektedir. KBY varlığında temel lipid metabolizması bozukluğu hipertrigliseridemiye dir. Eğer kolesterol yüksekliği var ise aterosklerotik potansiyeli dolayısıyla diyet modifikasyonu yanında statin grubu ilaçlarla tedavi edilmelidir.²³

e) Fosfor kısıtlaması ve hiperfosfatemiyenin tedavisi: Hiperfosfatemi KBY'de kemik hastalığına gidişin ilk basamağını oluşturur. Atılmayıp biriken fosfat kalsiyum ile birleşerek böbrek dokusuna çökerek zedelenmeye neden olur.

Bazı tartışmalı çalışmalarda (hayvan modeli) diyetdeki fosfor kısıtlamasının KBY'de böbrek fonksiyonunu koruduğuna işaret edilmiştir. Burada potansiyel nefrotoksin olabilecek kalsiyum-fosfat tuzlarının damar duvarında ve dokularda birikmesini engelleyerek veya paratiroid hormon sekresyonunu inhibe ederek böbrek fonksiyon bozukluğunu engellediği söz konusu olabilir.

f) Anemi tedavisi: KBY'de anemide demir eksikliği varsa öncelikle bu tamamlanmalıdır. Ancak demir tedavide yeterli olmayıp genellikle rekombinan insan eritropoetini gereklidir.

g) Sigara içilmemesi: Sigara içmenin böbrek damar yatağı üzerindeki doğrudan zararlı etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, böbrek hastalığı bulunan bütün hastalara sigara içmemeleri kuvvetle önerilmelidir.^{24,25}

2.1.5.3. KBY komplikasyonlarının tedavisi

Malnütrisyon: KBY'de pek çok nedenle malnütrisyon gelişebilmektedir. Hastaların malnütrisyon derecelerine göre yaşam kaliteleri de bozulmaktadır. Malnütrisyon tedavi edildiğinde hastaların yaşam kalitesi iyileştirilebilmektedir.²⁶ PD hastalarında da tedavi

başlangıcında malnütrisyon oranı yüksektir ve malnütrisyonun mortaliteyi arttırdığı bildirilmektedir (p<0.05).²⁷ PD'ne giren hastaların, %10-30'unda besin seçimindeki kısıtlılık nedeniyle iştahsızlık görülmektedir.²⁸ SAPD tedavisinin başlangıçtan sonra ilk yılın sonuna doğru pozitif nitrojen dengesi, ağırlık artışı, antropometrik parametrelerde düzelme ve plazma proteinlerinde artış olduğunu gösterilmiştir.²⁹ Hemodiyaliz hastalarında görülen iştahsızlığın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.³⁰

Üremik kanama: KBY'li hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama diyatezi de mevcuttur Üreminin düzeltilmesi ile trombosit fonksiyonları düzelir.³¹

Metabolik asidoz Asidozun üre katabolizmasına olan etkileri nedeni ile daha hafif asidozlarda bile oral olarak tedaviye başlanması önerilmektedir. Erken evrede asidozu düzeltmek için 500-2000 mg/günde üç defa kalsiyum karbonat verilmesi uygundur. Bu tedavi ile aynı zamanda hipokalsemi ve hiperfosfatemi de düzeltilmiş olur.

Hiperfosfatemi: Sekonder hiperparatiroidizmin kontrolü için öncelikle plazma fosfat düzeyi düşürülmelidir.

Renal osteodistrofi: Renal osteodistrofi tedavisinde, patogeneze etkili diğer faktör olan vitamin D'nin eklenmesi de önemlidir. Vitamin D tedavisi PTH düzeyine göre evre 3'de 65 pg/ml üzerinde, evre 4'de 100 pg/ml, evre 5'de ise 300 pg/ml üzerinde ise başlanmalıdır.³²

Hipertansiyon: Son yıllarda hipertansiyon kontrolünde kullanılan ACEİ, ARB ve kalsiyum antagonistleri, böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiştir.³³

Anemi: KBY sürecinde gelişen aneminin tedavisinde en etkili yöntem demir ve eritropoetin tedavisidir.³³

Perikardit, Üremik nöropati, Troid disfonksiyonu, Volüm yüklenmesi, Hiperkalemi, Dislipidemi, Seksüel disfonksiyon KBY'de görülen diğer komplikasyonlardır.

2.1.5.4. Renal replasman tedavisi

Kronik diyaliz tedavisine başlamak için kullanılan en objektif parametre GFH'dir. KrKl 0,1-0,15 ml/dakika/kg düzeyine inince kronik diyaliz tedavisine başlanmalıdır. Pratikte KrKl 10ml/dk altına inince veya serum kreatinin düzeyi 12 mg/dl'yi ve kan üre azotu 100 mg/dl'yi aşınca kronik diyaliz tedavisine başlanır. KrKl 10ml/dk'nın üzerinde olduğu halde hastalarda, üremiye bağlı nöropati, perikardit, malnütrisyon veya kanama gibi belirti ve bulgular gelişirse de kronik diyaliz tedavisine

başlanmalıdır.¹ KBY’de renal replasman tedavisi hemodiyaliz, PD ve renal transplantasyondan oluşur. Her tedavinin kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır. Hastaların özellikleri iyice değerlendirildikten sonra bu tedavilerden biri uygulanır. Gerekğinde birinden diğerine transfer yapılabilir.

Hemodiyaliz: Hemodiyaliz, bir diyalizör vasıtasıyla solüt moleküllerin vücuttan temizlenmesi esasına dayanan bir yöntemdir. Yarı geçirgen bir membrandan oluşan diyalizör, suyun ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin geçişine izin verirken, protein ve kan hücreleri gibi daha büyük solütlerin geçişini engeller. Membran boyunca solüt transportu difüzyon ya da UF’ye dayalı konveksiyonla gerçekleşir.^{1,25} Hemodiyaliz için hastalara efektif çalışan yüksek kanakımı sağlayacak bir arteriyo-venöz fistül oluşturulması gereklidir. Hemodiyaliz ile vücuttan başta üre olmak üzere toksik olabilecek maddeler uzaklaştırılmakta ve UF ile istenildiği kadar sıvı çekilebilmektedir. Diyaliz işlemi için ayrıca ideal temizlikte bir su sistemi, içeriğindeki elektrolit konsantrasyonu ayarlanabilen diyaliz sıvısı ve hemodiyaliz makinası da gereklidir. Hemodiyaliz her hasta için ayrı planlanmalı, diyaliz sıvısı içindeki elektrolit konsantrasyonları ihtiyaca göre değiştirilebilmelidir. Renal replasman tedavisi için hemodiyalizin seçilmesinde hasta uyumu, KBY etyolojisi, damar yapısı gibi hastaya ait faktörler önemli rol oynamaktadır. Diğer renal replasman yöntemleri gibi hemodiyalizin seçimi de hasta ve hekimin birlikte vermesi gereken bir karardır.

2.2. PERİTON DİYALİZİ

2.2.1. Tarihçesi

1923 yılında Necheles diyaliz membranı olarak parietal peritonu araştırdı.³⁴ Nefrektomize köpekleri kendine özgü bir aletle diyalize etti ve semptomatik gelişme kaydetti. Necheles daha sonra peritonu tel kafeslerle destekleyip, huni tüpler şeklinde diyaliz sistemleri geliştirdi. Böylece diyaliz yüzeyini genişletti.

İlk defa insan karnında peritonu kullanarak diyalizi 1923 yılında alman klinik araştırmacı Ganter yaptı.³⁵ İlk olarak üreterleri bağlanarak üremik kılınmış deneysel hayvanlarda bir seri PD deneyleri yapmıştır. Bu deneylerde 2-4 saatlik değişimler ile

kandaki non protein nitrojenin diyaliz sıvısına dengeli olarak geçişini göstermiş ve üremik hayvanlarda bazı klinik gelişmeler saptanmıştır. Ganter bu tekniği ilk kez uterus kanserinin neden olduğu obstrüktif üropati sonucu gelişen üremisi olan bir kadın hastanın tedavisinde uygulamış ve söz konusu hastanın daha sonra ölmüş olmasına karşın elde edilen deneyim, PD tedavisinin temel özelliklerinin kavranması sürecini başlatmıştır.³⁶

1959 yılında Maxwell ticari olarak PD solüsyonlarını hazırladıktan sonra, PD'nin yaygınlığı arttı ve kronik vakalarda da yapılabilme olanağı ortaya çıktı. 1960'lı yılların başında Boen 76 cm uzunluğunda plastik kanül kullanarak, büyük bir trokarla PD uyguladı.³⁷

1966 yılında Palmer ilk defa devamlı katater fikrini ve modelini ortaya attı.³⁸

PD'nin mimarları tıbbi biyoloji mühendisi olan Dr. Robert P. Popovich ve tıp doktoru olan Jack W. Moncrief'tir. Dr Popovich, diyalizatın karında uzun süreli bekletilmesiyle üremik artıkların ortamdaki yeterli derecede atılabileceğinin teorisini ortaya koymuştur. Teori için çeşitli matematiksel çözümler uygulayarak, günlük iki litrelik beş değişimle yedi günde yeterli kontrolün sağlanabileceğini ileri sürmüştür.¹ Teksas'tan Dr Popovich ve Dr Moncrief ile Missouri Üniversitesinden Dr. Nolph'un işbirliği içinde başlattıkları çalışmanın sonuçları 1978 yılında yayınlanarak, ilk defa "Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi" terimi telaffuz edilmeye başlanmıştır.³⁹

Bu tedavilerde cam şişe içindeki diyaliz solüsyonları kullanılmıştır. Dr Oreopulus, ara setinin de üzerinde bulunduğu vakumlu, katlanabilen polyvinylchloride'li torbaları kullanmıştır.⁴⁰ Cam şişeler 1978 yılında yerlerini bu torbalara bırakmış ve bu tarihten sonra PD, bu torbaların taşınabilirlik özellikleri nedeni ile yaygınlık kazanmaya başlamış ve kateter ile birlikte uygulama sistemleri hızlı bir teknolojik gelişme göstererek 2001 yılında dünyada 120,000 SDBY'li hasta yaşamlarını kronik PD metotları ile sürdürür duruma gelmiş ve bu rakam gün geçtikçe daha da artmaktadır.¹²

2.2.2. Periton diyalizinin Esasları

Periton diyaliz işlemleri temel olarak, peritona girişi sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır.¹

Bu işlemin yapılabilmesi için:

1. Steril, amaca uygun bir şekilde PD solüsyonu
2. Bu solüsyonu periton boşluğuna iletecek bir tüp sistemi (transfer seti)
3. Karın duvarına yerleştirilmiş, bir ucu periton boşluğunda, diğer ucu sete uyan kateter
4. Kateter ve setin birbirinden pratik ve emniyetli bir şekilde bağlanmasını ve gereğinde ayrılmasını sağlayan bir adaptör. gerekir.¹²

Diyalizatın periton boşluğunda beklediği dönemde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre ve diğer üremik toksinler diffüzyonla diyalizata geçerler. Solütlerin diffüzyonu, konsantrasyon farkının yüksek olduğu başlangıç döneminde en hızlıdır. Diyalizat ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça diffüzyon hızı azalır ve kan ile diyalizat konsantrasyonu eşitlendiğinde diffüzyon durur.¹

UF, diyalizat içindeki osmotik maddelerin (sıklıkla glukoz) yarattığı, kan ve diyalizat arasındaki osmotik fark sayesinde gerçekleşir. UF sonucunda hastaya verilen diyalizattan daha fazla sıvıyı geri almak mümkün olur.¹

Peritoneal çözünen madde naklinin hızı hastadan hastaya farklılık gösterir. İnfeksiyon (peritonit), beta bloker ya da kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçların kullanımı, pozisyon ve egzersiz gibi fiziksel faktörlerle değişebilir.³¹

2.2.3. Periton Diyalizi Çeşitleri

a. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)

Bu sistemde periton boşluğunda sürekli olarak diyalizat sıvısı bulunmaktadır. Peritondaki sıvı hasta tarafından günde üç veya dört kez dışarı boşaltılır ve peşinde yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilir. Bir sonraki değişime kadar diyalizat periton boşluğunda kalır. Diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın basit, kullanışlı ve etkilidir. Diyalizat ve plazma arasında, transperitoneal olarak solütlerin konsantrasyon farkı doğrultusunda geçişleri zamana ve solütün moleköl büyüklüğüne bağlıdır. SAPD

da diyalizatın uzun süre periton boşluğunda beklemesi bu transperitoneal dengelenme için yeterli zamanı sağlamaktadır.

b. Aletli Periton Diyalizi

Bir makine aracılığı ile gece, değişim zamanı 20-60 dakika olan 8-10 değişim yapılır. Diğer sistemlere göre fazla diyalizat (16-20 L) kullanılır. Bu PD tipi, periton geçirgenliği yüksek olan hastalar ve peritonda 2-3 litre diyalizat taşıyamayacak hastalar için uygun olabilir.

Periton diyaliz makinesi aracılığı ile evde uygulanır. Hasta yatmadan önce set ve solüsyon torbaları makineye yerleştirilir ve makine hasta için önerilen şekilde programlanır. Gerekğinde tedavi programı değiştirilebilir. Hasta uyurken makine gece boyunca karın boşluğuna diyaliz sıvısını verir, ve programlanan bekleme süresinin sonunda sıvıyı boşaltır. Aletli periton diyalizi, sürekli sıklık periton diyalizi (SSPD) ve gece aralıklı periton diyalizi (GAPD) olmak üzere ikiye ayrılır.³⁶

2.2.4. Periton diyalizi Solüsyonları

PD'nin rutin kullanıma girdiği 1990'lı yılların başında yaygın olarak %0,8 salin, %5 dekstroz ve Ringer laktat solüsyonları kullanılmaktaydı. Sonraki 20-30 yıl boyunca yapılan çalışmalarda, diyaliz solüsyonlarının bileşiminin interstisyel sıvıya benzer ve yeterli sıvı atılımı sağlamak için plazmaya göre hipertonic olmasının gerektiği anlaşılmıştır. Yeterli UF sağlamak için çok sayıda osmotik ajan denenmiş ve glukoz emniyetli ve etkili bulunmuştur. Yumuşak ve şeffaf plastik torbalar içinde kullanıma sunulan ve genellikle iki litre olan standart PD solüsyonlarının bileşimi Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

PD solüsyonları hiperosmotiktir, metabolik yıkım ürünlerini uzaklaştırmak ve sıvı, elektrolit, asit-baz dengesizliklerini düzeltmek için formüle edilmişlerdir. Bu solüsyonlarda sıklıkla kullanılan osmotik ajan glikoz veya dekstrozdur. %1,5, %2,5, %4,25 ve %1,36, %2,27, %3,86 dekstroz içeren solüsyonlar rutin olarak mevcuttur. Ancak, PD'de osmotik ajan olarak dekstroz, nispeten ucuz, güvenli ve yukarıda belirtilen avantajlara sahip olmasına rağmen biyo uyumlu değildirler. Düşük pH, yüksek osmolarite, yüksek glikoz konsantrasyonu ve tampon olarak laktat kullanımı biyoyumsuzluğun asıl nedenidir. Bu solüsyonlarda metabolik yan etkiler yani hiperinsülinemi, hipoglisemi, hiperlipidemi, obeziteye sokması ve peritoneal

membranına zarar vermesi ve hızlı absorpsiyona bağlı osmotik gradient kaybı sebebiyle beslenmeye destek olmak amacıyla yeni periton solüsyonları (icodextrin içeren poliglukoz solüsyonlar, aminoasitli solüsyonlar v.s) geliştirilmiştir.

Tablo 2.6. Standart PD solüsyonlarının içerikleri

Volüm	500 – 3000 mL
Sodyum	132 – 134 mmol/L
Potasyum	0 – 2 mmol/L
Kalsiyum	0 – 1.75 mmol/L
Magnezyum	0.25 – 0.75 mmol/L
Klorür	95 – 107 mmol/L
Laktat	34 – 40 mmol/L
Dextroz veya glukoz	%1.5 – 2.5 – 4.25 %1.36 – 2.27 -3.86
pH	5.2 – 5.5
Osmolalite	358 – 511 mOsm

Kronik PD hastalarında yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda a.a içeren solüsyonların kullanımı ile serum albumin, transferrin ve vücut ağırlığında artış olduğu ve pozitif nitrojen dengesinin sağlandığı gösterilmiştir. Glikoz solüsyonlarında görülen obezite, yüksek kan lipidlerinin a.a solüsyonlarında görülmediği bulunmuştur.⁴¹

2.2.5. Periton Diyalizinde Hasta Seçim Kriterleri

Öncelikle SAPD Düşünülen Hastalar

- Tıbbi Endikasyonlar: Dolaşım yetersizliği
Vasküler girişim yolu sorunu olan hastalar
Kan transfüzyonu ile ilgili zorlukları olan hastalar
- Demografik Endikasyonlar: 0-5 yaş grubu
- Psikososyal Endikasyonlar: HD merkezinin uzaklığı

Hastanın yoğun isteği

Hastanın serbest ve bağımsız kalma isteği

SAPD İçin Uygun Görülen Hastalar

- Tıbbi Endikasyonlar: Diyabetes Mellitus
Kalp Damar Hastalıkları
Kronik Hastalıklar (HIV pozitif hastalar,
pıhtılaşma bozuklukları, hepatit, hemofili, anemi)
Renal Transplantasyon Adayları
- Psikososyal Endikasyonlar: Aktif Yaşam Biçimi
Seyahat eden hastalar
Sürekli enjeksiyonlardan korku
Serbest Diyet İsteyen Hastalar

SAPD İçin Uygun Görülmeyen Hastalar

- Tıbbi Endikasyonlar: Protein Enerji Malnutrisyonu
Karın içi yapışıklık
Mental gerilik
Hiatal Herni (Reflü Ozefajit varsa)
Şiddetli hipertrigliseridemi
- Demografik Endikasyonlar: Evli olmayan hastalar
Bir ay içinde renal transplant yapılacak hastalar
- Psikososyal Endikasyonlar: Uyumsuz hastalar
Demans
Hijyenik alışkanlığı olmayan hastalar

SAPD İçin Kontrendikasyonlar

- Tıbbi Endikasyonlar: Karın içi abseler
Akut iskemik bağırsak hastalığı
Divertikülit
Gebeliğin üçüncü trimesteri
- Psikososyal Endikasyonlar: Aktif depresyon
Entelektüel düzeyi düşük hastalar

2.2.6. Periton Diyalizi Komplikasyonları

PD uygulayan hastalarda görülen komplikasyonlar Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7: Periton diyalizinde görülen komplikasyonlar

Enfeksiyöz Komplikasyonlar	Peritonit Katater çıkış yeri enfeksiyonu Katater tünel enfeksiyonu
Mekanik ve Karın İçi Basınç Artışına Bağlı Komplikasyonlar	Herni oluşumu, Genital ödem, Volüm dengesizliği Karın duvarı ve katater çevresi sızıntısı Solunum Komplikasyonları (Hidrotoraks) Sırt Ağrısı, Karın ağrısı, Gastroözofagial reflü
Peritonun Membran Yapısı ve Permeabilite Değişikliklerine Bağlı Komplikasyonlar	Ultrafiltrasyon kaybı Peritoneal yapışıklıklar Peritoneal klirensin azalması Sklerozan peritonit
Metabolik Komplikasyonlar	Glikoz metabolizma bozukluğu İnsülin direnci Lipid Anormallikleri - Obezite Protein kaybı, Beslenme ile ilgili sorunlar β2 M amiloidoz Elektrolit bozuklukları: Hipo-hipernatremi, Hipo-hiperkalsemi, Hipo-hiperfosfatemi Yüksek serum laktat düzeyleri
Kardiyovasküler ve pulmoner komplikasyonlar	Aritmi, Bazal atelektazi Kronik hipotansiyon-hipertansiyon Akut akciğer ödemi Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu Zorlu vital kapasitede düşme
Diğer komplikasyonlar	Pankreatit, Hemoperitoneum (diyalizde kan varlığı) Peritoneal eozinofilia

SAPD tedavisi gören hastalarda peritonit ve katater çıkış yeri enfeksiyonu SAPD'yi terk etme zorunluluğu yaratan en önemli nedenlerdir. En sık görülen peritonit belirtisi karın ağrısıdır bunu bulantı, kusma, diyare, ateşlenme hissi, peritoneal sıvının bulanık olması, karında hassasiyet izlenmektedir. Uygun antibiyotiklerle yedi gün içinde kontrol altına alınamayan peritonitlerin varlığında, özellikle tünel enfeksiyonunda eşlik ediyorsa kataterin değiştirilmesi düşünülmelidir.⁴²

PD solüsyonlarından aşırı miktarda glikoz emilmesi sonucu dislipdemi, obezite, lipid anormallikleri SAPD tedavisi gören hastalarda görülen önemli komplikasyonlardandır. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) periferik metabolizmasını sağlayan hepatik trigliserit lipaz aktivitesindeki azalma sonucu, VLDL kolesterol ve apolipoprotein düzeylerinde belirgin artma meydana gelmektedir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, total kolesterol, trigliserit düzeylerinde belirgin bir artma ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolde ise düşme meydana gelmektedir. Bu durumun SAPD hastaları için ciddi bir aterojenik risk unsuru yarattığı düşünülmektedir. Hemodiyalize giren hastalarıyla karşılaştırıldıklarında en çarpıcı fark yüksek apoB protein ve LDL kolesterol düzeyleridir, oysa bunlar hemodiyaliz hastalarında genellikle normaldir.⁴²

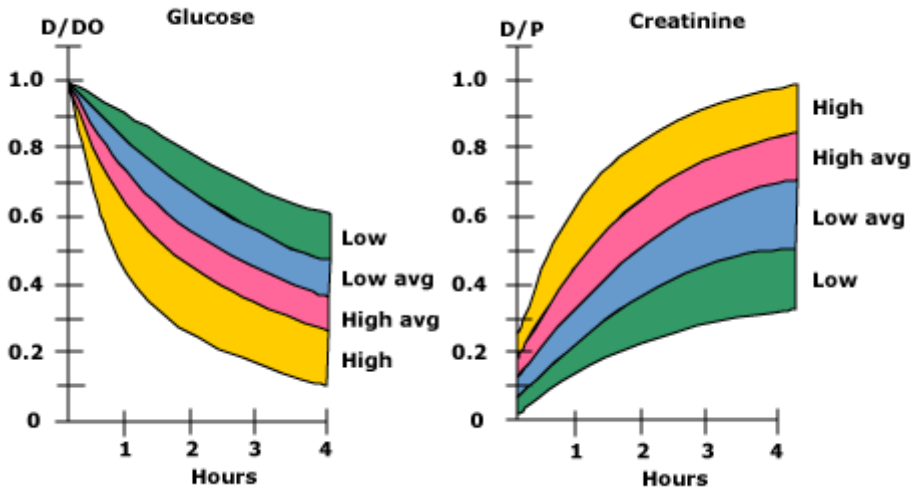
Peritoneal membranın fonksiyonel sağlamlığı uzun dönem SAPD'de hastaları muhafaza etmek için gereklidir. Uzun süreli PD'de UF yetersizliği sık rastlanan önemli bir komplikasyondur.⁴³ Sklerozan peritonit, uzun dönem PD'de nadir görülen ve UF yetersizliğine neden olan bir komplikasyondur.⁴⁴

2.2.7. Peritoneal Eşitleme Testi

PET, PD hastalarında periton membran transport fonksiyonlarının semikantitatif ölçüm yöntemidir.^{45,46} Solütlerin peritoneal kapillerler ve diyalizat arasındaki eşitleme hızlarına dayanarak solüt transport hızları ölçülmektedir. Diyalizat ve plazmadaki solüt konsantrasyon oranları (D/P oranı) belirli zamanlarda ölçülerek solüt dağılımlarının eşitlenmesi belirlenir. Glikozun diyalizattan kana hızla geçtiği ve metabolize olduğundan dolayı D/P oranı glikoz için anlamlı değildir. Bu nedenle glikoz için belirli zamanlarda ölçülen diyalizat glikoz konsantrasyonu ile başlangıç diyalizat glikoz konsantrasyonu oranlanarak (Dt/D0) hesaplamalar yapılır. PET aynı zamanda UF'yi ve rezidüel volümleri de ölçmeye yardımcı eder.^{47,48}

Periton membranının transport özellikleri kişiden kişiye büyük farklar gösterebilir. Bir hastanın periton diyaliz reçetesini belirlemede atılacak ilk adım o hastanın periton membran özelliklerini bilmektir. Her hasta için uygun diyalizerin seçilebildiği hemodiyaliz aksine, PD hastaları membranları ile doğarlar. Günümüzde membran transport özelliklerini değiştirebilecek klinik olarak kanıtlanmış bir yöntem yoktur.

Periton membranının transport özelliklerini belirlemede kullanılan standart yöntem Twardowski tarafından tarif edilen Periton Eşitleme Testi (PET)' dir.⁴⁹ Batına diyaliz sıvısı verildikten sonra zaman içinde kandaki üre ve kreatinin diyalizata geçer ve diyalizattaki miktarı gittikçe artar. Bu arada diyaliz sıvısındaki glukoz da kana geçer ve diyalizattaki miktarı giderek azalır. Periton ne kadar geçirgen ise madde değişimi o kadar hızlı ve büyük miktarda olur. Klinik pratikte peritoneal transport (periton zarının geçirgenliği), üre ($D/P_{üre}$), kreatinin (D/P_{Cr}), sodyum (D/P_{Na}) ve diğer maddeler için diyalizatla plazma arasındaki dengelenme oranları kullanılarak değerlendirilir. Dengelenme oranları, diffüzyon ve UF'nin etkisini ayırmaktan çok, birarada ölçer. UF ve peritoneal transportun değerlendirilmesi için hala en sık PET kullanılmaktadır.⁵⁰ PET genellikle tedavi başladıktan 2-4 hafta sonra uygulanır. Daha sonra altı ayda bir ya da membran transport özelliğiyle açıklanabilecek volüm problemleri olduğunda tekrarlanır. Twardowski ve arkadaşlarının standart PET eğrileri grafik-2.1'de gösterilmiştir.



Grafik-2.1: Standart PET eğrileri

PET'nin amaçları:

- Periton membranının transport tipinin belirlenmesi
- Diyaliz dozunun tespiti
- Periton diyaliz yönteminin ve solüsyonlarının seçimi
- Peritoneal membran fonksiyonlarının izlenmesi
- Akut membran hasarının teşhisi
- Yetersiz UF nedenlerinin tespiti
- Yetersiz solüt klirensi nedenlerinin tespiti
- Bir solütün D/P oranının belirlenmesi
- Erken UF yetmezliğinin tespiti
- Sistemik hastalığın periton membran fonksiyonu üzerindeki etkilerinin belirlenmesi⁵¹

PET protokolü

Hasta gece iki litre, %2.27 dekstroze içeren diyaliz solüsyonu kullanır. 8-12 saatlik bir gece değişiminden sonra, en az 20 dakika süre ile diyaliz solüsyonu drene edilir. Isıtılmış, %2.27 dekstroze içeren, iki litrelik bir diyaliz solüsyonu, torbaya tutturulmuş klamplarla birlikte tartılır. Hasta sırtüstü yatar pozisyonda diyalizat 10 dakikada karna verilir. Hasta, her 400 ml diyaliz solüsyonu verildikçe, bir yanından öbür yanına dönmelidir. Tüm diyalizat verildiği an sıfır anıdır. Sıfır ve 120. dakikada 200 ml diyalizat drene edilir. 10 ml örnek glukoz, üre, kreatinin ölçümü için alınır ve 190 ml periton boşluğuna geri verilir. 120. dakikada glukoz, üre, kreatinin için kan örneği alınır. dört saat sonra diyalizat, 20 dakikada drene edilir. 10 ml örnek glukoz, üre, kreatinin ölçümü için alınır. Drenajdan sonra, diyalizat ve üzerine tutturulmuş klamplarla birlikte tekrar tartılır. İnfüzyon öncesi ağırlık drenaj sonrası ağırlıktan çıkarılmak suretiyle UF ağırlığı ve dolayısıyla volümü hesaplanmış olur. Hastaların transport şekli diyalizat/plazma kreatinin (D/P kreatinin) ve D/D0 glukoz dengelenme eğrileri referans persentilleri ile karşılaştırılmasıyla belirlenir.

PET sonuçlarının yorumlanması

1)

F volümü saptanır.

U

2) S

ıfır, iki ve dördüncü saatte diyalizat glukoz düzeyi belirlenir ve dördüncü saat diyalizat/başlangıç diyalizat glukoz ($D/D_{0\text{glukoz glukoz}}$) değeri bulunur. Bu UF kapasitesini tanımlar. $D/D_{0\text{glukoz glukoz}}$ eğrisi ile $D/P_{\text{kreatinin}}$ eğrisi arasında ters bir ilişki vardır ve genellikle onun bir yansımasıdır.

3) S

ıfır, iki ve dördüncü saatte diyalizat kreatinin düzeyi belirlenir ve dördüncü saatte diyalizat/plazma kreatinin oranı (D/P_{Cr}) bulunur. Bu oran solüt transportu hakkında bilgi verir. Dördüncü saatte ortalama D/P_{Cr} oranı 0.65' tir. Hastalar, dördüncü saatteki D/P_{Cr} oranlarına göre dört kategoriden birine girerler (yüksek, yüksek-orta, düşük-orta ve düşük).

Yüksek transportlu hastalarda üremik toksinler iyi temizlenir, UF'leri ise yetersizdir. Bu hastalar pratikte iyi diyaliz olmaya eğilimlidir. Ancak bu hastalarda glukozun peritondan hızlı emilimi sonucunda ortaya çıkan UF yetmezliğine bağlı kronik volüm yükü nedeniyle kardiyovasküler morbidite artmış olabilir. Ayrıca yüksek transportlularda hipoalbuminemi riski de artmıştır. Yüksek transportlu periton, çocuklarda büyümeyi kötü etkileyen faktör olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda doku anabolizması ve büyüme için gerekli olan bazı maddelerin önemli oranda peritondan kaybedildiği gösterilmiştir.⁵² Bunlarda sık ve kısa süreli beklemeli değişimler önerilir. Düşük transportlu hastalarda ise üremik toksinler iyi temizlenmez, fakat UF'leri iyidir. Bu hastalarda sıklıkla yetersiz diyalize ait semptomlar mevcuttur ve dehidratasyon yönünden hastalar takip edilmelidir. Düşük transportlularda uzun bekleme süreli, yüksek volümlü değişimler önerilir. Yüksek-orta ve düşük-orta transportlu hastalarda hem diyaliz hem de UF yeterli olduğu bu gruplar SAPD için en uygun gruplardır. Birçok faktör PET'in yanlış sonuç vermesine neden olabilir.

Bu faktörler:

- Rezidüel volüm

- Periton boşluğunda tam olmayan karışma
- Hastanın hidrasyon durumu
- Periton boşluğundan drene edilen sıvının saklanması
- Plazma glukoz düzeyi
- Glukoz ve kreatinin tayinine ilişkin hatalar.

2.2.8. $Kt/V_{\text{üre}}$ ve $KrKl$

PD yapan hastalarda optimal diyaliz yeterliliğini değerlendirmek güçtür. Hastanın kendini iyi hissetmesi, üremik semptomların olmaması, biyokimyasal parametrelerin kabul edilebilir düzeyde olması klinik olarak diyalizin yeterli olduğunu destekleyen faktörlerdir. Perikardit, bulantı ve kusma gibi üremik semptomların bulunması, kan üre azotunda (BUN) artış gibi faktörler üremik toksinlerin klirensinin yetersiz olduğunun göstergeleridir. Üre ve kreatinin kinetiklerini kullanarak diyaliz yeterliliğini belirlemek de mümkündür. Bu yöntem ile hastalar hem daha objektif olarak değerlendirilebilir, hem de PD yeterliliği hastaya göre standardize edilebilir. Bu amaçla hesaplanan ürenin haftalık $Kt/V_{\text{üre}}$ değeri ve haftalık $KrKl$ en çok kabul görmüş yöntemlerdir. Günlük peritoneal üre klirensi (Kt), tüm gün boyunca direne edilen (peritoneal ve renal) sıvılardaki üre değeridir ve diyalizattaki total üre konsantrasyonunun plazma üresine oranıdır ($D/P_{\text{üre}}$). Formüldeki V ise ürenin dağıldığı total vücut suyudur. Formülde değerler yerine konularak bulunan değer yedi ile çarpılarak haftalık $Kt/V_{\text{üre}}$ bulunabilir.⁵³ NKF-K/DOQI rehberinde hedef haftalık $Kt/V_{\text{üre}}$ değeri 1,7 üzerinde ve hedef total $KrKl$ düşük ve düşük orta geçirgenliğe sahip membranlar için 50 L/hafta/1,73m² üzerinde olması gerektiği belirtilirken, yüksek ve yüksek orta geçirgenliğe sahip membranlar için ise 60L/hafta/1,73m²'nin üzerinde olması önerilmektedir.⁷ Ancak $Kt/V_{\text{üre}}$ ile $KrKl$ değerleri her zaman korele olmayabilir. Periton diyaliz yeterliliğini değerlendirirken hangi değer daha önemli olduğu çok net değildir. Peritoneal Kt/V değeri 1,6 olan hastaların yaşam süreleri ile $Kt/V_{\text{üre}}$ değeri 2,1 olanların yaşam süreleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı gösterilen bir çalışmada, 1,6'nın üstündeki $Kt/V_{\text{üre}}$ değerinin hastaların yaşam süreleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı da ifade edilmiştir.⁵⁴ Hong-Kong çalışmasında da $Kt/V_{\text{üre}}$ değerinin

hasta yaşam süresi üzerinde daha önemli olduğu ve bu değerın 1,7'nin üzerinde olması gerektiği vurgulanmıştır.⁵⁵

Diyalizde yeterlilik kavramı ilk kez 1983 yılında The National Cooperative Dialysis Study çalışmalarıyla ortaya konmuştur.^{56,57} PD'nin yeterliliği klinik gözlemler ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirilebilir. Kt/V_{üre} ve KrKl, PD'de diyaliz yeterliliğini ölçmede en sık kullanılan bir yoldur. Her ikisi de bir peritoneal, bir de rezidüel renal komponent içerir. Peritoneal komponent 24 saat süre ile toplanan drenaj sıvısının üre ve kreatinin içeriği ölçülerek, renal komponent ise 24 saat süre ile toplanan idrarda üre ve kreatinin ölçülerek hesaplanır. SAPD'de plazma üresi nispeten her zaman sabittir, plazma üre örneği için zamanlama önemli değildir. SSPD'de özellikle GAPD'de kan üresi gün boyu sabit değildir; bu nedenle değişim işlemi yapılmayan periyodun ortasında örnek alınmalıdır. Kt/V_{üre} ile SAPD hastasının prognozu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.^{58,59} Blake ve ark., diyaliz dozu ile hasta prognozu arasındaki korelasyon gösteren çalışmaları dizayn etmenin zor olduğunu, SAPD hastasındaki diyaliz yeterliliğini, hastanın semptom ve bulgularından yararlanarak değerlendirmenin daha uygun olacağını belirtmişlerdir.⁶⁰

K/DOQI PD çalışma grubu, PD hastalarında hem Kt/V_{üre}'nin, hem de KrKl'nin ilk altı ay boyunca üç kez, daha sonra her dört ayda bir ve hastanın klinik durumunda veya PD reçetesinde her belirgin değişiklikten sonra ölçülmesi gerektiği önerisini getirmiştir.⁷ İdrar klirensi, rezidüel renal fonksiyon ihmal edilebilir düzeye ininceye kadar, her iki ayda bir ölçülmelidir. Tablo 2.8'de PD için DOQI ve Kanada Nefroloji Derneği'nin önerilen klirens hedefleri görülmektedir.

Tablo 2.8. Periton diyalizi için klirens hedefleri

(1) K/DOQI

	<u>SAPD</u>
Kt/V haftada	1,7
KrKl haftada	>60 L/hf/1,73m ²

(2) Kanada Nefroloji Derneği

(SAPD, SSPD, GAPD)

(SAPD, SSPD, GAPD)

	(Yüksek/yüksek-normal)	(Düşük/düşük-normal)
Kt/V haftada	1,7	1,7
KrKl haftada	>60 L/hf/1,73m ²	>50 L/hf/1,73m ²

$Kt/V_{\text{üre}}$, fraksiyonel üre klirensini ölçen birimsiz bir indekstir.

▪ Total Kt= Peritoneal Kt + renal Kt

- Peritoneal Kt = 24 saatlik diyalizatın üre azotu içeriği/serum üre azotu
- Renal Kt = 24 saatlik idrarın üre azotu içeriği/serum üre azotu
- V = Total vücut suyu (Watson veya Hume-Weyers gibi total vücut suyunu veren formüllerden biri kullanılarak hesaplanması önerilmektedir. Bu formüller, hastanın yaşına, cinsiyetine, boyuna ve kilosuna dayanmaktadır).

KrKI'nin ölçümü $Kt/V_{\text{üre}}$ 'nin ölçümüne benzer. SDBY'de hastaların çoğunda rezidüel renal KrKI, gerçek GFH'den belirgin şekilde yüksek olması nedeniyle rezidüel renal klirens için idrar üre ve kreatinin klirensleri ortalaması kullanılır. Diyalizatta bulunan yüksek glukoz düzeyleri, bazı biyokimyasal yöntemlerde kreatinin ölçümünü yükseltir ve bu nedenle her laboratuvarın kendi deneyimine dayanarak bir düzeltme yapması gerekir.

- Total KrKI = peritoneal KrKI + renal KrKI
- Peritoneal KrKI = Günlük drenaj volümü × 24 saatlik diyalizatın kreatinin içeriği/serum kreatinini
- Renal KrKI = Günlük idrar volümü × [0.5 × (24 saatlik idrarın kreatinin içeriği/serum kreatinini + 24 saatlik idrarın üre azotu içeriği/serum üre azotu)]
- Hesaplanan total KrKI, 1.73 m²'lik vücut yüzey alanı için düzeltilir.

PD uygulayan hastalarda $Kt/V_{\text{üre}}$ ile KrKI arasında uyumsuzluk sık rastlanan bir durumdur. En sık rastlanan uyumsuzluk $Kt/V_{\text{üre}}$ hedefinin sağlandığı fakat KrKI'nin sağlanmadığı durumdur. Bu durum rezidüel renal fonksiyonunu kaybetmiş olan

hastalarda, Aletli PD'deki hastalarda ve düşük transportlu hastalarda görülebilir. K_rKI hedeflerinin sağlandığı fakat K_t/V_{üre} hedeflerinin sağlanmadığı durum ise, en sık anlamlı rezidüel renal fonksiyonu olan hastalarda görülür. PD hastalarında mümkünse, her iki hedefi sağlayacak şekilde reçete değiştirilmelidir. Ancak iki klirens hedefinden biri sağlanmışsa ve hasta klinik olarak iyiyse, hastanın PD'ye devam etmesi önerilir. Eğer klirens hedeflerinden hiçbiri sağlanamıyorsa, ve hasta klinik olarak da iyi değilse, hemodiyalize geçmesi düşünülmelidir. Hasta klinik olarak iyiyse üremik ve nutrisyonel komplikasyonları gelişmesi açısından yakın takiple PD'ye devam edilmesi kabul edilebilir.

PD hastalarında klirensi etkileyen en önemli faktör rezidüel renal fonksiyondur. Bu PD'nin başlangıcında total klirensin %50 kadar önemli bir kısmından sorumludur ve hemodiyalize oranla anlamlı olarak daha yavaş hızda azalma eğilimi gösterir. Tablo 2.9'da periton diyaliz hastalarında klirensi belirleyen faktörler görülmektedir.⁶¹

Tablo 2.9: Periton diyaliz hastalarında klirensi belirleyen faktörler

A-Reçeteye bağlı olmayan faktörler	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidüel renal fonksiyon • Vücut yapısı • Peritoneal transport özellikleri
B-Reçeteye bağlı faktörler	<ol style="list-style-type: none"> 1- APD <ul style="list-style-type: none"> • Gündüz değişimlerinin sayısı, volümü ve tonisitesi • Makinede kalma süresi, siklus sıklığı, değişim volümü ve tonisitesi 2- SAPD <ul style="list-style-type: none"> • Değişim sayısı • Değişim volümü • Diyaliz solüsyonun tonisitesi

2.2.9. Ultrafiltrasyon

PD'nin bir amacı da sıvı dengesinin sağlanmasıdır. Diyaliz hastalarında sıvı yükü kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin yüksek olmasında rol oynayabilir ve yüksek transport özelliklerine sahip sürekli ayaktan PD hastalarında görülen yüksek mortalite ile ilişkili olabilir. PD'de UF, diyaliz sıvısına doğru kapillerlerden sıvı geçişi ile gerçekleşir. Hipertonik maddeler içeren periton diyaliz solüsyonları osmotik bir gradient oluşturur ve bu sayede vasküler kompartmandan peritoneal kaviteye sıvı hareketi olur. Periton membranı yarı geçirgen bir membranın fizyolojik karakterlerini taşır. Peritoneal yüzeydeki mikrosirkülasyon periton diyaliz solüsyonlarının hiperozmotik etkilerine doğrudan maruz kalır. Diyaliz solüsyonu içerisindeki glikoz periton boşluğuna verildikten sonra emilmeye başlar ve konsantrasyonu gittikçe azalır. Sonuçta osmolarite ve UF da azalır. Osmotik eşitleme sağlanınca UF durur.⁶² Tüm bu seyir sırasında temel rolü oynayan mikrosirkülasyondur. Hipertonik solüsyonlarla maksimum net UF hızı elde edildiğinde, efektif peritoneal kan akımı net UF hızından yaklaşık beş kat daha fazladır.³⁶ PD esnasında peritoneal kavitenin içerisine UF'yle kümülatif sıvı transferi ile, peritoneal lenfatiklerle periton dışına alınan sıvı arasındaki fark net transkapiller UF'dir. Suyun transkapiller UF'yi peritoneal membrandaki küçük porlar ve transsellüler porlar ile gerçekleşir. Özellikle transsellüler porlar total filtre edilen volümün en azından %40'ını ortaya çıkarır.⁶³ PD boyunca sıvı transportunun büyüklüğü hidrostatik ve osmotik basınçlar tarafından ve ayrıca lenfatik drenaj ile belirlenir. Transkapiller UF hızı peritonun hidrolik permeabilitesi, efektif yüzey alanı, hidrostatik basınç gradienti, kolloid osmotik ve kristalloid osmotik basınç gradientleri ile belirlenir. Hidrolik permeabilite ve yüzey alanı birlikte UF katsayısını oluştururlar.⁶⁴

UF yetmezliği, PD tedavisi altında olan hastada vücuttan bu yolla yeterli sıvı çekilememesi sonucunda oluşan volüm dengesizliği olarak tanımlanabilir. Vücuttaki volüm dengesinin idame ettirilmesi vücuda giren ve vücuttan çıkan sıvıların dengede olması ile sağlanabilir. Vücuttan volüm uzaklaştırılması hem peritoneal hem de renal faktörlerle yakın ilişkilidir. PD yapan hastalarda zamanla hem peritoneal hasarlanma hem de rezidüel renal fonksiyonlarda kayıp sonucunda denge bozulmaktadır. Bu nedenle PD süresi uzadıkça hemen tüm hastalarda bu problemle karşılaşılabilir.³⁶ UF yetmezliği, PD tedavisini sona erdiren en önemli faktörlerden birisidir. UF yetmezliğine

birinci yıl sonunda %3, altıncı yıldan sonra ise %31 oranında rastlanmaktadır. Yüksek glikoz konsantrasyonlu solüsyonlar kullanılmasına karşın kuru ağırlığa ve normal kan basıncına ulaşamama, şiddetli tuz kısıtlamasına karşın semptomların devam etmesi, hospitalizasyon veya hemodiyaliz gerektirmesi, normal serum albümin ve protein düzeylerine rağmen ödem varlığı, günde üç veya daha fazla %3,86 dekstroza konsantrasyonlu sıvı kullanılmasına karşın hala sıvı dengesi kurulamaması ve daha objektif bir tanımla dört saatlik PET sonunda %2,27 dekstroza 100 ml'den, %3,86 dekstroza 400 ml'den daha az UF yapıyorsa UF yetmezliğinden bahsedilmektedir.^{36,65-67}

UF yetmezliği dört başlık altında incelenebilir.

- 1- **Tip Bir UF yetmezliği:** Sık rastlanan membran yetersizliği tipidir. Bu hastaların peritonları glikoza karşı aşırı geçirgendir. Dolayısıyla diyalizat/serum ozmotik gradiyenti kısa sürede ortadan kalkar ve yeterli UF sağlanamaz. Hastaların PET sonuçları yüksek veya yüksek ortadır. Hastaların solüt transportları oldukça iyidir fakat UF'leri düşüktür.
- 2- **Tip İki UF yetmezliği:** Daha az sıklıkla gözlenir. Genellikle peritonda bulunan çok sayıda adezyona bağlı olarak efektif periton yüzey alanı azalmıştır. Peritoneal yüzey alanının azalmasına bağlı olarak UF azalır. Bu olgularda peritonun glikoza karşı geçirgenliği normal veya azalmıştır, solüt transportları bozulmuştur. Olguların periton biyopsilerinde aşırı skar dokusu formasyonu ve laparatomide multipl yapışıklıklar vardır. En ağır formu “sklerozan enkapsulating peritonit”dir.
- 3- **Tip Üç UF yetmezliği:** Periton sıvısının lenfatik absorpsiyonunda aşırı artış söz konusudur. Diyalizat absorpsiyon hızı saatte 60-100 ml, dört saatlik bekleme süresinde yaklaşık 250-400 ml arasında gerçekleşebilir. Yapılan bir çalışmada, dokuz UF yetersizliğinin ikisinde bu tip yetersizlik saptandı.⁶⁵
- 4- **Akuaporinlerin kaybı:** Akuaporin kanalları suyu sodyumun veya diğer solütlerin eşliği olmaksızın taşırlar. Gerçek peritoneal UF'nin yaklaşık yarısından sorumludurlar.

PD sırasında peritoneal membran komponentlerinde bir takım yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşmaktadır.^{66,67} Mezotel hücrelerinde mikrovillusların sayısı azalmakta, bazen dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Mezotel hücre

metabolizmasının arttığını gösteren düz endoplazmik retikulumda ve fosfolipid içeren lameller cisimciklerde artışlar olmaktadır. Histokimyasal incelemelerde hücre zarı ve sitoplazmadaki enzim aktivitelerinde artışlar saptanmaktadır. İnterstisyel kollojen liflerin dağılım ve depolanmasında düzensizlikler, özellikle kollejen tip üç ve dört depolanması artmakta ve sonuçta interstisyel fibrozis gelişmektedir. Bu fibrotik süreç ilerleyerek, barsakların birbirine yapışması ve subileusla karakterize sklerozan peritonite dönüşmektedir. Mikrovasküler yatakta ise diyabetik mikroangiopatiye benzer değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Peritoneal damar sayısı artmakta, kapiller bazal membranda kalınlaşma ve bazal membranın reduplikasyonu ortaya çıkmaktadır. Damar duvarında kollejen tip dört birikimine bağlı fibrotik kalınlaşma ve hyalinozis ortaya çıkmaktadır. Peritoneal membranda yıllar içinde ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin nedenleri tablo 2.10'da görülmektedir.^{66,67}

Tablo 2.10: Periton membranının yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olan durumlar

Sık tekrarlayan peritonit atakları
Torbalar içindeki plastik partiküller
Sterilizasyon sırasında oluşan glikoz yıkım ürünleri (glioksal, furfuraller, aldehitler)
İleri glikoz yıkım ürünleri (Pentozidin)
PD solüsyonlarının biyo-uyumlu olmaması: <ul style="list-style-type: none"> • Laktat • Düşük pH (3-5) • Hipertonik olmaları (334-486 mOsmol/L) • Yüksek glukoz içerikli diyalizat (75-200 mmol/L)

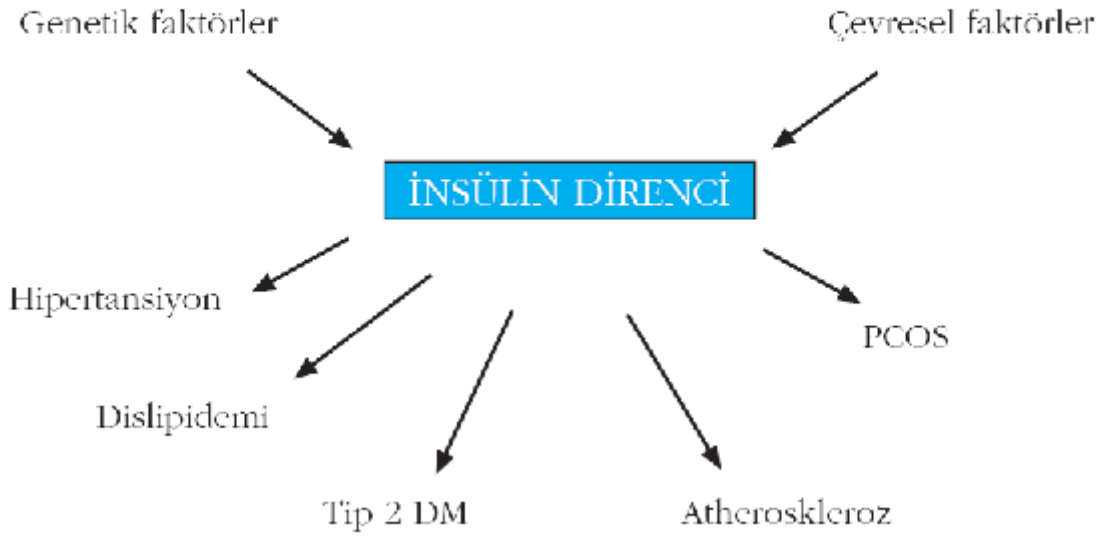
2.3. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin, dolaşımdaki glukoz ve aminoasit miktarındaki artışa cevaben pankreas beta hücrelerinden salgılanan anabolik bir hormondur. Doku gelişimi, büyümesi ve glukoz homeostazının sağlanmasında önemli role sahiptir. Glukoneogenez ve glukojenolizisi azaltarak hepatik glukoz yapımını baskılamak, özellikle iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz alımını artırır. İnsülin, ayrıca karaciğerde ve yağ hücrelerinde lipid sentezini arttırarak ve yağ dokusundan yağ asidi salınımını azaltarak lipid metabolizmasını da etkiler. İnsülin direnci, dolaşımdaki normal insülin seviyesine

karşın hedef dokularda insüline cevabın azalmış olduğu durum olarak tanımlanır. Bu durum, insülinin normal glukoz ve lipid homeostazını sağlamasında bozukluk ile sonuçlanır.⁶⁸ İnsülin direnci durumunda normoglisemi sağlanması için normalden daha fazla insülin gerekir. Beta hücre sekresyonunda artışa bağlı kompensatuar hiperinsülinemi, insülin direncine eşlik eden en önemli özelliktir. İnsülin direnci, başta tip2DM olmak üzere, obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu ve kronik enfeksiyonlarda mevcuttur. Akantozis nigrikans, lipodistrofi, insülin otoimmünitesi, akne, hirsutizm, kas krampları ve karaciğer yağlanması gibi bulgular insülin direnci varlığını gösteren bulgulardır.⁶⁹

İnsülin direnci hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. İnsülin direncini, Tip2DM gelişmesinin altında yatan primer defektlerden biri olduğu düşünülmektedir. Tip2DM hastalarının %85'inde insülin direnci mevcuttur. Ayrıca iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi bir çok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynar. İnsülin direncinin genetik komponentlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak obezite, yaşlanma ve sedanter yaşam biçimi gibi edinilen faktörlerin insülin direncinin gelişimine ve sonuçta Tip2DM'ye katkıda bulunduğu inanılmaktadır (şekil 2.1). İnsülin direnci, kas ve yağ dokusuna glukoz alımını bozar ve karaciğerin glikoz üretimini artırır. Bu defektler artmış insülin sekresyonu ile kısmen kompanse edilir. İnsülin direnci tüm insülin sensitif dokularda eşit oranda olmayabilir hatta bazı dokularda insülin etkisinde kısmi bir artma olabilir. Örneğin: böbrekte insülin renal tubuler tuz ve su absorpsiyonunu kolaylaştırdığı bilinir ve bu nedenle hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. Karaciğerde hiperinsülinemi trigliserit sentezinde artmaya ve sonuçta hipertriglisidemiye yol açar. Damar düz kasında insülin veya insülin-like growth faktör-1 reseptörü ile etkileşerek endotel proliferasyonunu artırabilir ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir.⁷⁰ İnsülin direnci, insülin üretiminden reseptörlerine bağlanmasına ve daha sonra post reseptör olaylara kadar herhangi bir aşamada görülebilir.⁷¹

Şekil 2.1: İnsülin direnci



2.3.1. Direnç Mekanizmaları

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca dört grupta toplanabilir.

1. Prereseptör nedenler: Anormal insülin ve insülin antikörleri, kan akım bozukluğu.
2. Reseptöre ait nedenler: Azalmış reseptör sayısı ve affinitesi
3. Post reseptör nedenler: Anormal sinyal iletimi ve fosforilasyon
4. GLUT 4'ün azalması

Serbest yağ asidi ve adipokin sekresyonunda bozulma

Obez hastaların çoğunda insülin direnci eşlik eden bir özelliktir. Obez kişilerde yağ dokusu insülin direnci gelişiminde rolü olan TNF- α 'yı fazla miktarda salgılar. TNF- α yağ dokusundan dolaşıma serbest yağ asidi salınımını uyaran en önemli faktördür. TNF- α ve serbest yağ asitleri özellikle kasta olmak üzere insüline duyarlı hücrelerde insülin sinyalini bozar. Fazla miktarda serbest yağ asidi karaciğerde trigliserid (tg) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezi ve glukoneogenez için substrat oluşturur. Ayrıca, serbest yağ asitleri fibrinojen ve PAI-1 sentezini artırır. Sonuç olarak, visceral yağ dokudan portal dolaşıma ve daha sonra karaciğere geçen serbest yağ asitleri hepatik insülin alımını azaltır ve hiperinsülinemiye neden olur. Kas dokusunda ise fazla miktarda serbest yağ asidi, beta oksidasyonu arttırarak glukoz alımının ve

oksidasyonunun azalmasına yol açar. Kasta glikojen sentezi azalır. Majör glukoz deposu olan kasta glikoz alımının azalması önemli ölçüde hiperglisemiye neden olur. Yağ dokusunda, serbest yağ asitleri lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek dolaşımdan serbest yağ asitlerinin temizlenmesini engeller. Bu serbest yağ asitleri tg ve VLDL olarak diğer dokulara taşınır. Ek olarak, TNF- α adipositlerde, ADP, glukoz transporter 4 (GLUT-4), insülin reseptör substrat-1 (IRS-1), PPAR- α ve perilipin yapımını azaltırken, vasküler selüler adezyon molekül-1, PAI-1, IL-6, anjiotensinojen, resistin, leptin gibi inflamasyon ve immün cevaptan sorumlu maddeleri artırır.

Tablo 2.11: İnsülin duyarlılığını etkileyen faktörler

	İnsülin hassasiyetinde artma	İnsülin direncinde artma
Adipoz Doku	Adiponektin Leptin Omentin Visfatin Vaspin	Retinol bağlayıcı protein 4 Rezistin Serbest yağ asitleri
Diğer Endokrin Dokular	Dihidroepiandrostenedion sülfat Büyüme faktörü IGF-1	Glukokortikoidler Büyüme hormonu
Karaciğer İnce barsak Kas		Trigliserid TNF- α IL-6

İnsülin sinyal iletim yollarında bozukluk

İnsülin reseptörü, tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir ve birbirlerine disülfid bağlarla bağlı 2 α altbirim ve 2 β altbirimden oluşur. İnsülinin bağlanma bölgesini oluşturan α altbirimler hücre dışında bulunurken, β altbirim, hücre dışı, transmembran ve hücre içi olmak üzere üç bölgeden oluşur ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin bu reseptörlere bağlandıktan sonra fosforilasyon defosforilasyon reaksiyonlarını içeren bir dizi olaylar başlar. İlk basamak, β altbirimin fosforilasyonu ve ardından tirozin kinazın aktivasyonudur. Aktive tirozin kinaz IRS-1, IRS-2 gibi özel hücre içi proteinleri fosforile eder. Fosfatidil inositol-3- (PI-3) kinazın aktivasyonu ile de glukoz taşınması ve glikojen sentaz aktivasyonu meydana gelir. İnsülin sinyalindeki bu ilk basamaktan sonra kasta glukoz taşınması GLUT-4 ile olur.⁷²

Sonuç olarak, insülin direncine neden olan mekanizmalar sinyal yolağındaki karışıklık ve bilinmezlik nedeniyle henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Fakat, IRS-1, IRS-2, PI-3 kinaz, PKC, GLUT-4 kaskadını içeren insülin sinyalindeki bozukluklar insülin direnci olan bireylerde saptanmıştır. Ek olarak, fosfatazların ve inhibitörlerin ekspresyonundaki veya fonksiyonundaki artma da insülin etkisinin azalmasının nedeni olabilir. Ayrıca, adipositlerden salınan adipokinlerin ve inflamatuvar moleküllerin insülin direncine önemli oranda katkısı olduğu bilinmektedir.

2.3.2. İnsülin direncinin ölçülmesi

İnsülin hassasiyetinin değerlendirilmesi için birçok değişik metod kullanılmıştır. Bunların arasında altın standart olan yöntem 1965’de geliştirilen öglisemik-hiperinsülinemik klamp tekniğidir.⁷³ Klamp testi 12 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır. İnsülin infüzyonu ile hastanın insülin seviyesi hepatik glukoz yapımını baskılayacak belli bir seviyede tutulurken öglisemi sağlanması için gerekli miktarda %20 dekstroze verilir. Glukoz infüzyon hızının özel metodlarla belirlenmesi sonrası her bir ünite insülinin metabolize ettiği glukoz miktarı hesaplanır ve sonuç, dokuların insüline hassasiyetinin bir göstergesi olarak kullanılır. Eğer kişi insüline hassas ise verilen insüline karşılık ögliseminin devam ettirilmesi için daha fazla glukozun infüze edilmesi gerekir. Eğer kişi insüline relatif olarak dirençli ise öglisemi daha az glukoz ile sağlanabilir. Bu yöntem altın standart olarak kabul edilse de teknik olarak zor olması, pahalı olması, zaman alması ve deneyimli personel gerektirmesi nedeniyle kullanılması pratik değildir.

Bergman tarafından geliştirilen Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIGT) minimal model analizinde hastaya intravenöz dekstroze infüzyonu yapılarak plazma insülin ve glukoz seviyeleri ölçülür, 20. dakikada intravenöz insülin enjeksiyonu yapılarak ölçümlere devam edilir. İnsülin ve glukoz değerleri ile insülin hassasiyeti hesaplanır. Oldukça güvenilir olan ve öglisemik-hiperinsülinemik klampden daha ucuz olan bu yöntem yine de teknik olarak diğer yöntemlerden daha zor ve pahalıdır.

Oral glukoz tolerans testi diyabet tanısı için sık kullanılan bir testtir. Teknik olarak oldukça basit ve ucuz olan bu yöntem glukoz toleransının kabaca bir ölçütü olabilir. Gastrik boşalma zamanındaki ve gastrointestinal sistemde glukoz emilimindeki

varyasyonlar testin güvenilirliğini bozar. Ayrıca, standart oral glukoz tolerans testinde glukoz ölçümü glukoz ve insülin etkisinin dinamikleri hakkında uygun bilgi vermez.

Homeostasis model assessment (HOMA-IR) açlık insülin ve glukoz değerlerinin kullanıldığı, insülin direncinin hesaplanması için kurulmuş basit bir matematiksel indekstir.

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Açlık plazma glukozu} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right) \times \text{Açlık plazma insülini} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}} \right)}{22} . 5$$

Bu formülde mmol/L olarak verilen plazma glukozu mg/dl olarak kullanılmak istenirse 18 ile bölünmelidir. HOMA-IR yaklaşık 2 ile 15 arasında değişen değerlere sahiptir ve arttıkça insülin direncinin arttığını gösterir.⁷⁴ HOMA-IR ve hiperinsülinemik-öglisemik klamp ile hesaplanmış insülin direnç indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve HOMA-IR'ın altın standart olan klamp tekniğine alternatif olabileceğini gösterilmiştir.⁷⁵

Açlık plazma glukoz ve insülin değerlerinin kullanıldığı ve HOMA ile birlikte belirlenmiş bir diğer bilgisayar yardımıyla oluşturulmuş model HOMA indeks (HOMA-βcf) olarak adlandırılır.⁷⁴

$$\text{HOMA - } \beta \text{cf} = 20 \times \frac{\text{Açlık plazma insülini} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}} \right)}{\text{Açlık plazma glukozu} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right) - 3,5}$$

HOMA-βcf beta hücre fonksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir.⁷⁶

Basit matematiksel hesaba dayanan bir diğer insülin hassasiyeti değerlendirme yöntemi QUICKI, aşağıdaki formül ile hesaplanır;

$$\text{QUICKI} = 1/([\log(\text{açlık plazma insülin} - \mu\text{U/ml}) \times \log(\text{Açlık kan şekeri (mmol/L)})])$$

QUICKI ve HOMA-IR'ın en önemli avantajları hastadan aç iken bir kez kan alınmasını gerektirmeleri ve kolay uygulanabilmeleridir. Bu nedenle büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda ve klinikte tercih edilmektedirler. Buna rağmen en önemli dezavantajları her iki metodla da stimüle edilen glukoz ve insülin hakkında yeterli bilgi sağlanamamasıdır.

2.3.3. KBY’de İnsülin Direnci

Kronik renal yetmezlik, tipik olarak, glikoz intoleransı ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir. Leonardo A. Sechi ve ark. tarafından yapılan çalışma sonucunda açlık hiperinsülinemisi ,OGTT’ye anormal glikoz ve insülin cevabı ve insülin sensitivesinde azalma, erken dönem böbrek yetmezliğinde (KıKı<50 ml/dk) görülmez. Erken dönem böbrek yetmezlikli hastalarda aterosklerotik komplikasyonların prevalansı artmış olsa bile, bu durumun glikoz parametrelerindeki önemli değişikliklerle ilişkisi olmadığı saptanmıştır.⁷⁷

İnsülin direnci ve/veya glukoz intoleransı üremik hastalarda gösterilmiştir.⁷⁸ Bu durumun mekanizması tam aydınlatılamamış olmakla birlikte üremik toksinler, metabolik asidoz, sekonder hiperparatroidizm ve vitamin D eksikliği patogeneizde rol alır.⁷⁹ Üremik ortamda normalde insülin salınımı ile baskılanan hepatik glukoneogenez olmaz, karaciğer ve kasa glukoz alınımları azalır, intraselüler glukoz metabolizması bozulur.⁸⁰⁻⁸² Renal replasman tedavisine rağmen insülin direnci devam eder.

KBY’de azalmış insülin sensitivitesi, yetersiz insülin sekresyonu ve artmış hepatik glukoneogenezi insülin direncine katkı sağlar.^{82,83} Anemi,⁸⁴ metabolik asidozis,⁸⁵ bazı toksik ürün veya ürünlerin birikimi, artmış serbest yağ asitleri, insülinin etkisine karşı hormonlar,⁸³ orta moleküller,⁸⁶ psödoüridin,⁸⁷ protein metabolizmasından kaynaklanan nitrojen ürünleri⁸⁸ ve akut faz reaktanları,⁸⁹ egzersiz intoleransı, vit-D eksikliği, sekonder hipoparadroidizm de renal yetmezlikte bozulmuş glikoz metabolizmasına ve insülin direncine katkıda bulunurlar.

Üremik hastalarda insülin direnci, post-reseptör defekten kaynaklanır. Glikoz yüklemesinden sonra kan glikoz seviyesinin normale dönmesinde bir yavaşlama vardır. Açlık kan glikoz seviyeleri genellikle normaldir yada hafifçe yükselmiştir. Üremiye bağlı ciddi hiperglisemi ve/veya ketozis tek başına gözükmez. Bu nedenle kronik renal yetmezlikte oluşan glukoz intoleransı genellikle tedaviye ihtiyaç duymaz. İnsülini büyük ölçüde renal hücreler tarafından atıldığından, renal yetmezlikte, plazmada dolaşan insülin seviyeleri hafiften orta dereceye kadar yükselir. Glukoz yüklemesinden sonra genellikle normal üstü seviyeler de saptanır. KBY’li hastalarda IV insüline cevap bozulmuştur ve glikozun periferik dokular tarafından kullanımı azalmıştır.³¹ KBY’li hastalarda insülin rezistansına ilave olarak, hiperglisemiye cevap olarak pankreatik beta hücre cevabı körelmesi sebebiyle insülin sekresyonunda bozuktur. Bu bireylerde glukoz toleransında ki hasar çok ciddidir.⁹⁰ Ayrıca SDBY’li hastalarda proinsülinin periferde

insülin ve C-peptide dönüşümü meydana gelmez ve bu nedenle gözlenen hiperinsülinizm dolaşan proinsülin ile izah edilebilir.⁹¹

KBY'li hastalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi aterosklerotik komplikasyonlardan da sorumlu tutulmaktadır.⁷⁷ Kardiyovasküler olaylar bu hastalarda en önemli ölüm sebebidir.^{92,93} KBY'li hastalarda, yaş, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi (serbest yağ asitlerinde ve trigliserit düzeyinde artma, plazma HDL düzeylerinde düşme⁹⁴) gibi yaygın aterojenik risk faktörleri ile üremik durumla daha ilişkili durumlar (artmış serum fibrinojen seviyesi,⁹⁵ homosistein⁹⁶ ve lipoprotein (a)⁹⁷) kardiyovasküler risklerde etkilidirler. Bu risk faktörlerinin bazıları renal yetmezliğin başlangıcında bulunabilir ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesine yardımcı olur.⁹⁸

Üremide karaciğer glukoz üretimi ve alınımı normaldir. Yani insülin direncinden başlıca iskelet kası sorumludur.⁸⁰ Mekanizma tam açık değildir. Başlıca defekt post reseptör aktivitededir.⁹⁹ Ayrıca glukojen sentezinde de anormallik vardır.¹⁰⁰

Üremik toksinlerin birikimi, artmış paratiroid düzeyi sonucu fosfat ve vitamin D metabolizmasında anormalliğe neden olur. Bu durumun insülin direncinden sorumlu olabileceği düşünülür^{86,101,102}.

PTH ve kalsitriol (1,25-dihydroxyvitamin D)'de insülin direncinde rol oynar. Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarına intravenöz kalsitriol verilmiş ve glukoz toleransında düzelme gözlenmiş.¹⁰¹ Bu etki kalsiyum veya PTH konsantrasyonundan bağımsızdır.

İnsüline karşı doku duyarsızlığının derecesi maksimal aerobik iş kapasitesi ile koreledir. KBY'de fizik aktivite insülin direncini azaltır. Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz tedavisi gören SDBY hastalarına uzun süreli beden eğitimi uygulamasının kan glukoz seviyesini düşürdüğü, bozulmuş açlık glukozunu düzelttiği ve serum açlık insülin seviyesini azalttığı gösterilmiş.¹⁰³

Üremik hastalarda anemi insülin direncine neden olan sebeplerden biridir. Aneminin eritropoetin ile tedavisiyle insülin direnci azalır.^{84,104}

İnsülin bozulması (degradation)

İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granülosit, plasentada yıkılır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal

tubulusta reabsorbsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır, bunların en önemlisi “glutation insülin transhidrojenaz”dır.⁷¹

GFH’de ciddi kayıplara kadar insülin klerensinde çok az değişiklik olur.⁸⁰ GFH 15-20 mL/dk’nın altına inene kadar peritubuller insülin uptake’ini artırarak kompanze eder.¹⁰⁵ Bu noktada, insülin klerensi dramatik olarak azalır, beraberinde karaciğerde insülin metabolizması bozulur.⁸⁰ Karaciğerdeki bozukluğu üremik toksinler tetiklerler. Yeterli bir diyaliz ile bu defekt düzelir.⁷⁸ İnsülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda bu durum önemlidir.

İnsülin sekresyonu

Bozulmuş doku duyarlılığında kan glukoz metabolizmasını normal tutmak için insülin sekresyonu artar. Ancak bazı hastalarda insülin sekresyonunda artış olmaz. Bu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı daha sık gözlenir.

Metabolik asidoz KBY’de insülin salınımını suprese eden faktördür.⁸¹ Buna ek olarak PTH seviyesinin yüksek olması hiperglisemi ve aminoasitlere yanıt olarak pankreas β hücrelerinden insülin sekresyonunu bozar.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ PTH artışına bağlı olarak intraselüler kalsiyum artışı pankreas β hücrelerinde ATP ve Na-K ATPaz pompa aktivitesinde azalma sonucu insülin salınım azalır.¹⁰⁹ Deney hayvanlarında bu etki paratiroidektomi ve kalsiyum kanal blokeri verapamil ile önlenir.^{107,108} KBY’de kalsitriol eksikliği insülin sekresyonunu bozar. Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarına akut kalsitriol verilmesinin insülin salınımını artırdığı ve bozulmuş glukoz toleransını düzelttiği gösterilmiştir.¹⁰¹ Bu etki plazma kalsiyum PTH düzeyinden bağımsızdır. PTH’un inhibitör ve kalsitriolün uyarıcı etkisi ile paratiroidektomi ve yüksek doz kalsitriol alımı sonrası hipoglisemi gelişen olgu sunumu vardır.¹¹⁰

KBY hastalarına hemodiyaliz uygulanması ile glukoz insülin cevabı kısmen düzelir. Mekanizması net olmamakla birlikte asidemideki kısmi düzelmeye neden olabileceği düşünülmektedir.

KBY’de eritropoetin kullanımının insülin ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi çelişkilidir. Bir çalışmada EPO tedavisinin insülin salınımını artırdığı ve kan glukoz seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir.¹¹¹ Başka bir çalışmada ise hiçbir değişiklik tespit edilmemiştir.¹¹²

2.3.4. SAPD'de İnsülin Direnci

Üremide insülin direnci, hemodializ ve PD ile büyük ölçüde azalır. İnsülin direncinin oluşumunda üremik toksinlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Hemodializ ile bu toksinlerin temizlenmesi hiperglisemiye beta hücre cevabını ve insüline doku hassasiyetini arttırır. Hemodializ tedavisi ile plazma insülin seviyesinde önemli bir değişiklik oluşmamaktadır.^{113,114} PD ile orta molekül ağırlıklı toksinlerin klirensi düşük molekül ağırlıklılardan daha fazla olur. DeFronzo ve ark. yaptığı bir çalışmada hemodializ ve PD tedavileri gören hastalarda, insülin direncini, prediyaliz dönemi ile karşılaştırmışlar ve SSPD hastalarında insülin sensitivitesinin hemodializ hastalarından daha fazla arttığını, SAPD ve hemodializ hastalarında eşit miktarda fakat daha az arttığını göstermişlerdir.¹¹⁵ İnsülin direncine etken olan BUN, hemotokrit ve bikarbonat değerlerindeki diyaliz sonrası düzelme bundan sorumlu olabilir. SSPD'de insülin direncinin daha az olmasının sebebi bu orta molekül ağırlıklı maddelerin daha iyi klirensi olabilir.

SAPD tedavisinin insülin sensitivitesine etkisi tartışmalıdır. SAPD hastalarında bazal insülin düzeyleri normalden yüksektir ve glukoz içeren solüsyonlarla yapılan her sıvı değişiminden sonra belirgin bir insülin cevabı oluşur.^{116,117} Periton boşluğundan glukoz emilimi altı saatte ortalama %60-80'dir ki bu günde 100-300mg glukoz anlamına gelmektedir. Bu da hiperglisemi, hiperlipidemi, obezite ve hiperinsülinemi ile ilişkilendirilebilir. Diyabetik olmayan hastalarda standart diyaliz solüsyonlarından emilen glukoz kronik olarak insülin sekresyonunu uyarır. Bu uyarı insülin düzeylerinde sürekli bir yükselmeye ve bu da down regülasyonu yoluyla doku insülin sensitivitesinin azalmasına, yani insülin direncine neden olur.¹¹⁸ Ancak SAPD'nin insülin direncinin iyileştirme eğilimi olduğunu gösteren yayınlar vardır.¹¹⁹ Kullanımda çeşitli periton diyaliz solüsyonları vardır. Bunlar arasındaki başlıca fark ise içerdikleri ozmotik ajan ve bunun konsantrasyonlarıdır. Standart solüsyonlar ozmotik ajan olarak farklı konsantrasyonlarda glukoz içerir. Son zamanlarda kullanımı yaygınlaşan bir başka ozmatik ajan ise icodextrindir. İcodextrin hem UF kinetiği açısından hem de glukozlu solüsyonlardan pek çok farkları vardır.

2.3.5. İnsülin Direnci Tedavisi

A) Biguanidler: Günümüzde kullanımda olan tek üyesi metformindir. Metformin hipoglisemik etkisini periferik insülin duyarlılığını arttırarak, glukoz emilimini azaltarak ve hepatik glukoneogenezi azaltarak gösterir. İnsülin sekresyonunu arttırmaz. GLUT-1 ve GLUT-4'ün plazma membranına translokasyonunu arttırarak glukoz transportunu olumlu yönde etkilemektedir.

B) Tiyazolidindionlar: Etkilerini peroksizom proliferatorle aktifleşen reseptörlere (PPAR- γ) bağlanarak gösterir. PPAR- γ reseptör agonistidir. PPAR- γ homestazdaki lipid ve glukoz metabolizmasındaki rol oynayan proteinlerin kodlanmasından sorumlu olan çeşitli genlerin ekspresyonunu değiştirir. PPAR'ların hem metabolik risk faktörlerine hem de vasküler enflamasyona etkisi vardır.

PPAR'lar nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir.¹²⁰ Liganda bağlanmaya yanıt olarak gen ekspresyonunu düzenler. Birçok yağ asidi PPAR için endojen ligand görevi yapar. PPAR'ların tanımlanmış üç grubu vardır. Bunlar PPAR- α , PPAR- β ve PPAR- γ dir. Liganda bağlanma sonrasında PPAR spesifik yapısal değişikliğe uğrayarak bir veya daha fazla koaktivatör proteine bağlanır. Ligandların koaktivatörler ile etkileşim yetenekleri değişiktir. Bu da farklı biyolojik yanıtların sebebini oluşturur.

PPAR'lar asıl olarak karaciğer, kalp, kas ve damar duvarında bulunur.¹²¹ Gemfibrozil ve fibratlar tam veya parsiyel PPAR- α agonisti olarak etki gösterirler. Genel olarak PPAR- α 'nın aktivasyonu serbest yağ asidi oksidasyonu, lipoprotein seviyesini düzenleyen birçok genin kontrolü ve antiinflamatuvar etkilere yol açar. PPAR- α agonistlerinin aterosklerozdan koruyucu etkileri vardır.¹²²

Klinik kullanımda şu an için rosiglitazone ve pioglitazone olarak iki molekül bulunmaktadır. Çalışmalarda açlık ve postprandiyal kan şekeri ve serbest yağ asidi düzeyini düşürdükleri gösterilmiştir.¹²³ Bu ilaçlar periferik dokularda glukoz alınımını arttırarak insülin duyarlaştırıcı olarak etki gösterirler. Yağ dokularında ve karaciğerde insülin duyarlılığını arttırırlar. Anjiotensin-II (Ang II) ateroskleroz ve hipertansiyon patojenezinde önemli bir rol oynar. Ang II vasküler düz kas hücresinde hipertofi, ekstrasellüler matriks üretimi ve değişik bir çok büyüme faktörünün sentezini artırır. Ang II reseptörünün 2 izoformu tanımlanmıştır: Tip 1 (AT1-R) ve tip 2 (AT2-R). Vasküler düz kas hücresinde, AT1-R aterosklerozu artırır. PPAR- γ aktivatörlerinin hücre kültürlerinde AT1-R ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. PPAR- γ yağ asidi alınımı ve depolanmasıyla birlikte adiposit diferansiyasyonu ve proliferasyonu için

gereklidir. TZD küçük adipositleri ve subkutan yağ dokusu kütlesini artırdığı hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu bulguyla beraber PPAR- γ 'nın adipoz dokularda yüksek oranda bulunması TZD'in insülin duyarlaştırıcı etkilerini adipoz dokularda adipokinlerin salınımını değiştirerek gösterdiği düşünülmektedir. TZD adipoz dokuda yağ asidi alınımını ve depolanmasını artırır. Böylece kas, karaciğer ve pankreatik β hücreleri gibi insüline duyarlı dokuları yüksek düzeydeki serbest yağ asidlerinin zararlı metabolik etkilerinden korurlar. PPAR- γ agonistleri yağ dokusunda adiponektin üretimini artırır¹²⁴ Adiponektin periferik dokularda insülin sensitivitesini sağlamaktadır. Makrofajların fagositik aktivitesini, TNF- α üretimini ve endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. Antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkinlik gösterir.¹²⁵

TNF- α insülin reseptör düzeyinde insülin reseptör kinaz aktivitesini aktive eden IRS'nin fosforilasyonuna neden olarak inhibisyon etkisi yapar ve PI-3 kinaz aktivasyonunu önler. Bu durumda reseptör düzeyinde insülinin etkisine karşı etkisizlik söz konusu olur. TNF- α glukozun hücre içine alımını sağlayan insülin sensitif glukoz taşıyıcılarının etkisini azaltır ve lipolizisi artırır. Adiponektin insülin reseptör düzeyinde TNF- α 'nın etkisini önleyerek insülin sensitivitesini sağlar. Düşük adiponektin düzeyi hiperinsülinemi ve insülin direnci ile korelasyon göstermektedir.¹²⁵ PPAR- γ aktivitesinin adipositlerde CD36 düzeyini artırdığı bulunmuştur.¹²⁶ CD36; hücre adezyonu, antijen sunumu, apoptotik hücrelerin klirensi, yağ asidi ve lipidlerin transportu, kullanımı ve depolanmasında etkili bir multiligand reseptörüdür. CD36 eksikliğinde yağ asidi ve lipid transportunda oluşacak defektlerin aterojenik lipid profiline, dolayısıyla ateroskleroz gelişimine yol açabileceği öne sürülmektedir. CD36'nın aterogenezin engellenmesindeki önemli rollerinden biri okside LDL'yi toplayıp, yok etmesidir. Ayrıca, TGF- β üzerinden, apoptotik hücrelerin fagositik temizlenmesine katkıda bulunarak, plak stabilitesinde rol oynar. CD36 eksikliği olan deney hayvanlarında plazma tgleri ve plazma yağ asitleri yüksek bulunmuş ve bu hayvanlarda insülin direnci tespit edilmiştir.¹²⁷ CD36 ekspresyonu oldukça yaygındır ve daha ziyade mikrovasküler endotel hücreleri, yağ hücreleri, iskelet kası, dendritik hücreler, retina epiteli, bağırsak düz kas hücreleri ve eritroid ön hücreler, trombosit, monosit/makrofaj ve megakaryositleri içerecek şekilde hematopoetik hücrelerde bulunur. IL-4 monosit CD36 düzeyini artırıcı etkisini PPAR- γ 'nın doğal bir ligandı olan prostaglandin J üretimini artırarak yapar. PKC, CD36'nın ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. PKC aktivatörleri ekspresyonu arttırırken, PKC

inhibitörleri; IL-4 etkisini ve PPAR- γ ligandını azaltmak suretiyle CD36 üretimini azaltır. CD36'nın TGF- β ile baskılanması, PPAR- γ 'nın fosforillenmesi ve inaktivasyonu ile bağlantılıdır. Kortikosteroidler, HDL, lipopolisakkarit, IL-1, TGF- β gibi inflamasyon mediatörleri CD36 ekspresyonunu azaltırlar.¹²⁸ TGF- β 'nın etkisi PPAR- γ 'nın fosforilasyonu ve ilaç aktivasyonuna bağlı olabilir. Makrofajların CD36 ekspresyonunun düzenlenmesi karışıktır. CD36'nın proaterojenik lipoproteinlere ve sitokinlere cevaplılığı lezyonlardaki makrofajlarda yüksek oranda eksprese edildiği düşüncesini destekler. Nakata ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimyasal çalışmalarda aterom plağındaki köpük hücrelerde; özellikle transisyonel ve çekirdek lezyonlarda yüksek düzeyde ekspresyon gösterilmiştir. Asıl etkilerinin adipoz dokularda serbest yağ asidi depolanmasını artırarak karaciğer, iskelet kası ve pankreatik β hücrelerini lipotoksiteden koruyarak gösterirler. Diğer yandan adipoz dokulardan adiponektin salınımını artırarak karaciğerde indirekt olarak insülin duyarlaştırıcı etki gösterirler.

Bilinen karaciğer hastalığı olanlar ve ALT değeri normalin 2,5 katını aşmış vakalarda kullanılmamalıdır. Tedavinin ilk yılında iki üç ayda bir karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. TZD kullanan hastaların % 5'inde görülen ödemin nedeni; sıvı retansiyonu ve endotel permeabilitesindeki artıştır, tedavide diüretiklere yanıt alınmaz . TZD ile doza bağlı kilo artışı olur ve ilaç insulin veya sulfanilüre ile kombine edildiğinde bu etki belirginleşir. Kilo artışının nedeni, PPAR- γ aktivasyonundan kaynaklanan adipogenez artışı, sıvı retansiyonu ve iştah artışıdır. NYHA'a göre efor kapasitesi I' den IV. dereceye kadar olan vakalarda TZD grubu ilaç kullanılmaz.

Güncel çalışmalar bu ilaçların hayvan modellerinde β -hücre fonksiyonunu koruduğu ve β -hücrelerinin rejenerasyonunu sağladığını ortaya koymuştur. Bozulmuş insulin toleransı ve alkolik steatohepatite sahip hastalarda kullanılma potansiyelleri araştırılmaktadır. TZD'ler daha çok adipositler üzerinde etkili olan TNF- α , IL-6 ve rezistini azaltmakta ve adiponektin ile GLUT-4'ün aktivitesini ise artırmaktadır. Sonuçta sitokin düzeylerini düşürmekte ve buda hem karaciğer dokusunda hemde kasta insulin direncinin azalmasına neden olmaktadır. TZD'lerin yağ asitlerini kas, karaciğer, kalp ve pankreas dokusundan uzaklaştırarak cilt altı yağ dokusuna yeniden dağıtmak üzere doğrudan doku düzeyinde etki gösterdikleride ortaya konmuştur. Yağlardaki bu yeniden dağılım daha az kas içi ve karın içi yağ dokusuna ve cilt altında daha fazla yağ oluşmasıyla sonuçlanmaktadır.^{129,130}

TZD'ler hem kendi başlarına kullanıldıklarında etkilidirler hem de biguanidler yada sulfanilüreler, glinidler veya eksojen insulin ile kullanıldıklarında sinerjik etki oluşturmaktadırlar. Roziglitazon daha çok sitokrom-p450 2-C8 tarafından metabolize edilir ve herhangi bir önemli ilaç etkileşimine sahip olduğu bildirilmemiştir. En önemli metabolizma yolları N-demetilasyon ve hidroksilasyonu takiben sülfat ve glukronik asitle konjugasyonudur. Dolaşımdaki tüm metabolitler ana üründen belirgin daha az güçlüdür.¹³¹

Hem pioglitazon hemde roziglitazon ile benzer HbA1c azalmaları, antienflamatuar faktörler ve açlık şekerleri elde edilmekte olup en önemli farklılıklar tg metabolizmasıyla ilişkili olanlardır. İlginç olarak, her iki üründe karaciğerde tg üretimini artırma eğiliminde iken, pioglitazon tg'nin ortamdan uzaklaştırılmasını ve kullanımını hızlandırmaktadır. Pioglitazon hem PPAR- α hemde PPAR- γ üzerinde etkileri vardır. Bu da pioglitazonla tg düzeylerinde azalmayı sağlamaktadır.

Fizyolojik açıdan bakıldığında, TZD'ler anti-enflamatuar ve anti-aterojenik etkileri nedeniyle hücresel düzeyde bazı avantajlar sunarlar. Küçük adipositler, adiponektin (insulin direncini düşüren) üretiminden sorumluyken, büyük adipositler leptin salın serbest yağ asitleri (insulin direncini artırabilen) üretir. Hem roziglitazon, hem de pioglitazon serbest yağ asidi konsantrasyonlarını düşürdükleri ve adiponektin düzeylerini artırdıkları gösterilmiştir.

Hem roziglitazon hemde pioglitazona bağlı ciddi hepatotoksisite bildirilmiş olsada, bu olgular nadir olup genellikle alkol tüketen ya da asetaminofen gibi diğer hepatotoksik ilaçları fazla miktarda tüketen hastalarla sınırlıdır. Hepatotoksisite nedeniyle TZD tedavisine başlamadan önce ve daha sonra tedavinin ilk yılında iki üç ayda bir karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri üst değerler üç katından fazla yükseldiğinde TZD'ler kesilmelidir. Sıvı tutulumuna sekonder hafif hemoglobin ve hemotokrit düşüklüğü ve plazma hacminde dilüsyona bağlı artışlarda bildirilmiştir.¹³²

TZD'lerin lipid düzeylerini iyileştirdikleri, glisemiyi düşürücü etkiye sahip oldukları ve böylece endotel fonksiyonlarını iyileştirdikleri ve küçük aterojen LDL düzeylerini düşürdükleri gösterilmiştir. TZD'ler HDL'yi artırarak antioksidan enzim düzeylerini böylece de oksidatif stresi azaltırlar ve arter duvarında lipitlerin uzaklaşma sürecini hızlandırır.¹³³

TZD tedavisi, statinler, metformin, fenofibratlar ve ACEI'leri gibi çeşitli ilaçlar hsCRP'yi düşürmektedir. Tam doz statin tedavisi hsCRP'yi bazal değerine göre %20-40 oranında azaltırken TZD'lar ilaveten %30 daha düşürmektedir.^{130,134}

C) Alfa Glukozidaz inhibitörleri

Klinik kullanımda olan üyesi akarbozdur. Akarboz bir psödotetrasakkarid olup, barsak fırçamsı yüzünde bulunan alfa glukozidaz enzimlerini inhibe eder. Diyetteki oligo ve disakkaridlerin yıkımını engelleyerek glukoz emilimini geciktirir ve postprandiyal hiperglisemiye azaltır. Postprandial proinsulin düzeylerini düşürür, insulün gereksinimini azaltır. En önemli yan etkisi gastrointestinal sistemdedir. Gastrointestinal sistemle ilgili gaz, karın ağrısı gibi yan etkileri vardır.

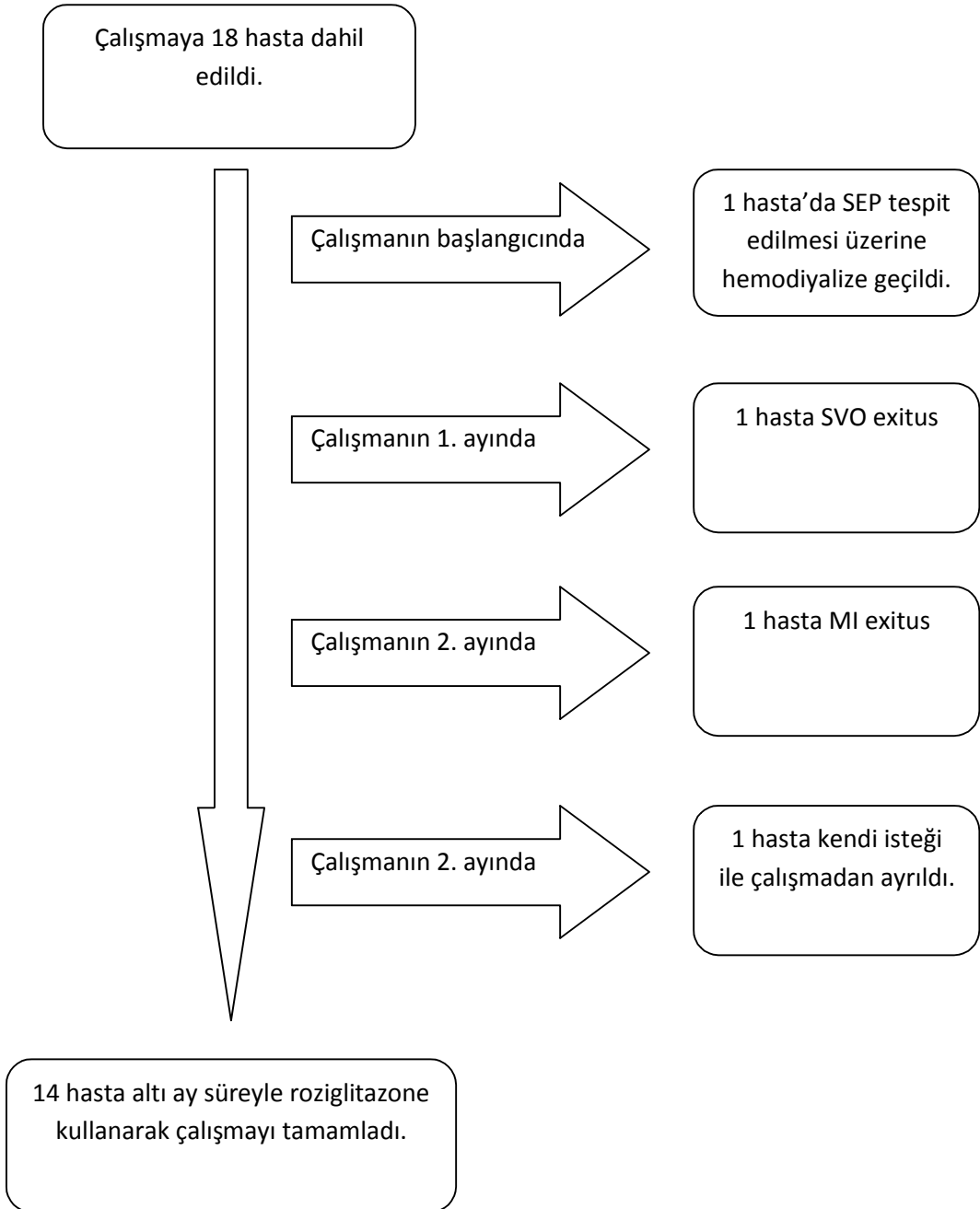
D) İnsülin

Tip 2 diabette OAD'lere primer veya sekonder yanıtızsızlık olduğunda insuline geçilmelidir. Erken dönemde insulün kulanımı glukoz toksisitesini azaltmakta endojen insulünün daha etkin kullanımına olanak sağlamakta ve kötüye giden beta hücreleri üzerindeki stresi azaltmaktadır. En önemli istenmeyen etki hipoglisemi ve kilo alınmasıdır. İnsulün rejimlerinin tipi hastadan hastaya değişir, total dozu ayarlamak çoğu kez zordur. Obez tip 2 diyabetiklerde ağır insulün rezistansı nedeniyle 1U/kg insuline ihtiyaç olabilir. İnsulünler bolus insulün (aspart, lispro, reguler) ve bazal insulün (NPH, glarjin, levemir lente, ultralente) şeklinde grublandırılabilir. İnsulünler kendi aralarında veya OAD'lerle çeşitli kombinasyonlar şeklinde kullanılabilir.¹²

3.HASTALAR VE METOD

Bu çalışmaya, Eylül 2007- Şubat 2008 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalında SAPD uygulayan bilinen diyabeti olmayan hastalar dahil edildi. Çalışmaya 18 gönüllü hasta dahil edildi. Bunlardan bir tanesinde tedavinin birinci ayında sklerozan enkapsüle peritonit tespit edilmesi nedeniyle hemodiyalize geçildi. Bir tanesi serebrovasküler hastalık nedeniyle çalışmanın birinci ayında exitus oldu. Bir tanesi myokard infarktüsü nedeniyle çalışmanın ikinci ayında exitus oldu.. Bir tanesi kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. 14 hasta çalışmayı tamamladı.

Şekil 3.1: Akış diyagramı



Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 20 ila 70 yaş arasında olması,
- En az üç aydır PD uyguluyor olması,
- Diyabetes mellitus olmaması

Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- Akut inflamasyon, infeksiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), ve malignite gibi kronik hastalığı olması,
- Son üç ayda peritonit atağı geçirmiş olması,
- Kortikostreoid veya immünoşüpresif tedavi alıyor olması,
- Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olması
- Gebelik olması
- Düzenli kontrollerine gelmemesi

Çalışmaya SAPD ünitemizde renal replasman tedavisi almakta olan 9'u erkek 9'u kadın toplam 18 SDBY'li hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastalar peritoneal permeabiliteyi etkileyen herhangi bir ilaç almıyorlardı. Hastalar kendilerine verilen eğitimlere uygun olarak diyaliz solüsyonlarını kullanmaktaydılar. İnsülin duyarlaştırıcı rosiglitazone tedavisine başlamadan önce çalışmaya alınan tüm hastalara PET uygulandı. HOMA-IR, günlük UF'leri, Kt/V_{üre} ve kreatinin klirensleri hesaplandıktan sonra hastalara dört mg/gün rosiglitazone altı ay süre ile verildi.

Hastalar altı ay süreyle takip edildi. Çalışma başlangıcında (sıfırinci ay) yapılan HOMA-IR indeksi, PET, Kt/V_{üre} ve haftalık K_rK_l hesaplamaları, altıncı ay sonunda da tekrarlandı. Ayrıca tüm hastalar çalışma başlangıcında ve altıncı ayın sonunda tam kan

sayımları, biyokimyasal parametreleri, HbA1c değerleri, UF miktarları, vücut kitle indeksleri yönünden değerlendirildi.

Hastalara, testler ve kullanacakları ilaç/ilaçlar hakkında bilgi verildi. Çalışmayı kabul edenlerden Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak imzalı onam formu alınarak, protokole dahil edildi.

PET

Testten önceki akşam, hastalar gece boyunca sekiz saat süreyle %2.27'lik 2000 cc diyaliz solüsyonu karın boşluğunda kalacak şekilde, SAPD değişimini uyguladılar. Sabah, oturur pozisyonda iken peritondaki tüm sıvı boşaltıldı ve örnek alındı. PET sırasında 2000 cc'lik %2.27'lik glukoz solüsyonları kullanıldı. Diyalizat 10 dakikada sırtüstü yatar pozisyonda iken hastanın karnına verildi. Her 400 cc verildiğinde hasta yatar pozisyonda sağa ve sola döndürüldü. PET için diyalizat örnekleri 0, 120 ve 240. dakikalarda, kan örnekleri ise 120. dakikada alındı. Diyalizat örneği alınırken boş torbaya 200 cc diyalizat solüsyonu drene edildi, içinden 10 cc alındı ve sonra geri kalan 190 cc tekrar peritona verildi.

Alınan diyalizat örneklerinden standart PET için gerekli olan glukoz ve kreatinin değerleri ölçüldü. 120. dakikada alınan kan örneğinden BUN, kreatinin, ürik asit, glukoz, sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), total protein, albumin, kolesterol ve trigiserid düzeyleri çalışıldı. Kreatinin için D/P ve glukoz için D/DO değerleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı. Standart PET eğrileri kullanılarak hastaların peritoneal transport özellikleri saptandı. dördüncü.saat D/P kreatinin değerleri; 0,82-1.03 olanlar yüksek, 0.66-0.81 yüksek-orta, 0.50-0.65 düşük-orta ve 0.34-0.49 olanlarda düşük transportlular olarak gruplandırıldı.

Formül 1: D/P Kreatinin

$$\text{Kreatinin} \frac{D}{P} \text{ 0. Saat} = \frac{\text{0. Saatteki Diyalizat Kreatinin}}{\text{120. dk'daki Plazma Kreatinini}}$$

$$\text{Kreatinin } \frac{D}{P} \text{ 2. Saat} = \frac{\text{2. Saatteki Diyalizat Kreatinin}}{\text{120. dk'daki Plazma Kreatinini}}$$

$$\text{Kreatinin } \frac{D}{P} \text{ 4. Saat} = \frac{\text{4. Saatteki Diyalizat Kreatinin}}{\text{120. dk'daki Plazma Kreatinini}}$$

Diyalizattaki kreatinin glukoz konsantrasyonundan etkilenir. Bunun için her laboratuvar için belirlenmiş kreatinin düzeltme katsayısı kullanılır. Biz pogramımızda Twardowski'nin kullandığı düzeltme katsayısını kullandık. Bu sayı 0,000531415'dir.

$$\text{Düzeltilmiş kreatinin} = \text{Kreatinin} - (\text{Diyalizat glukozu} \times \text{Düzeltilme faktörü})$$

Formül 2: D/P Glukoz

$$\text{Glukoz } \frac{D}{D_0} \text{ 2. Saat} = \frac{\text{2. Saatteki diyalizat Glukozu}}{\text{0. Saatteki diyalizat Glukozu}}$$

$$\text{Glukoz } \frac{D}{D_0} \text{ 4. Saat} = \frac{\text{4. Saatteki diyalizat Glukozu}}{\text{0. Saatteki diyalizat Glukozu}}$$

PET testi öncesi gün, 24 saatlik diyalizat ve 24 saatlik idrar miktarı günlük UF, $Kt/V_{üre}$ ve $KrCl$ için kaydedildi. Alınan diyalizat örneğinden ve idrar örneğinde üre ve kreatinin değerleri ölçüldü. Aşağıdaki formüller kullanılarak hastaların $Kt/V_{üre}$ ve kreatinin klirensleri hesaplandı. 24 saatlik diyalizat miktarı ölçülerek günlük UF'leri hesaplandı.

Formül 3: Haftalık $Kt/V_{üre}$ ' nin hesaplanması

$$\text{Haftalık total } \frac{Kt}{V} = \left(\text{Diyalizat } \frac{Kt}{V} + \text{Renal } \frac{Kt}{V} \right) \times 7$$

$$\text{Diyal. } \frac{Kt}{V} = \frac{\frac{24 \text{ saatlik diyalizat üre konsantrasyonu}}{\text{Serum üre konsantrasyonu}} \times 24 \text{ saatlik drenaj volümü}}{\text{Üre Dağılım Volümü}}$$

$$\text{Renal } \frac{Kt}{V} = \frac{\frac{\text{İdrar Üre} \times \text{İdrar Volumü} \times 1000}{\text{Serum Üre} \times 1440} \times 1440}{\text{Üre Dağılım Volümü} \times 1000}$$

Formül 4: Üre Dağılım Volümünün Hesaplanması

Erkekler için $V = \text{Ağırlık} \times 0,6$

Kadınlar için $V = \text{Ağırlık} \times 0,55$

Formül 5: Haftalık kreatinin klirensi

Haftalık total KrKI = (Peritoneal KrKI + Renal KrKI) × 7

$$KrKI = \frac{\left(\frac{24h'lik\ idrar\ kreatinini}{Serum\ kreatinini} \times idrar\ volümü \right) + \left(\frac{24h'lik\ idrar\ Üresi}{Serum\ Üresi} \times idrar\ volümü \right)}{2}$$

Formül 6: Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

$$VKİ = \frac{Hasta\ ağırlığı\ (kg)}{(Hasta\ boyu\ (cm))^2}$$

Formül 7: HOMA-IR

$$HOMA - IR = \frac{Açlık\ plazma\ glukozu\ \left(\frac{mmol}{L}\right) \times Açlık\ plazma\ insülini\ \left(\frac{mU}{L}\right)}{22}, 5$$

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Açlık plazma glukozu } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right) \times \text{Açlık plazma insülini } \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}}\right)}{405}$$

Bu formüle göre yüksek HOMA-IR skoru düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir.

Alınan kan ve diyalizat örnekleri bekletilmeden Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

CBC için EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetikasit)' lı tüpe iki cc kan alındı. Tüpler 10 defa alt-üst edildi ve kanlar Cell-Dyne 3700 cihazında çalışıldı.

Biyokimyasal değişkenler için beş cc' lik enjektörler ile alınan ve hemen biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 30 dk. bekletildi, 4000 devirde beş dk. santrifüje edildi ve Dade behring Dimension RxL Max biyokimya otoanalizör cihazında çalışıldı.

Diyalizat glukoz, BUN ve kreatinin değerleri için 10 cc'lik enjektörlere alınan diyalizat solüsyonları Dade behring Dimension RxL Max biyokimya otoanalizör cihazında çalışıldı.

İnsülin, iPTH ve Ferritin değeri İmmulite 2000 cihazı ile çalışıldı.

HbA1c değeri High Performance Liquid Chromotography (HPLC) yöntemi ile DREW-HB Gold cihazında çalışıldı.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. SSPS paket programı yardımı ile istatistik analizi yapıldı. Verilerin analizinde SPSS 11,5 paket programı kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. İstatistiksel olarak 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmayı toplam 14 SAPD hastası tamamladı. Çalışmaya alınan SAPD hastalarının cinsiyet dağılımı, ortalama yaş, ağırlık, boy, VKİ ve ortalama periton diyaliz sürelerine ait özellikler tablo 4.1’de görülmektedir.

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

Cinsiyet (K/E)	8/6
Yaş (yıl)	38,6±12,3
Vücut ağırlığı (kg)	68,7±14,5
Boy (cm)	161,9±7,2
VKİ (kg/m ²)	26,2±5,5
Diyaliz süresi (ay)	25,7±18,1

Çalışmaya alınan hastaların KBY’ye neden olan primer hastalıkları Tablo 4.2’de görülmektedir.

Tablo 4.2: Çalışmaya alınan hastaların KBY etyolojileri

Primer Hastalık	N	%
Hipertansiyon	7	50
Glomerulonefrit	2	14,2
FMF	1	7,1
Unknown	4	28,6
Total	14	100

Tablo 4.3’de insülin duyarlaştırıcı roziglitazon tedavi öncesi ve sonrasına ait HOMA-IR, PET, UF, Kt/V_{üre}, KrKl, kan basıncı, HbA1c, insülin, sistolik ve diastolik tansiyon değerlerine ait sonuçlar görülmektedir. Tedavisi öncesinde kreatinin için transport grupları Twardowski’ye⁴⁷ göre belirlendiğinde hastalarımızın ikisi düşük, yedisi düşük-ortave beşi yüksek geçirgenlik grubunda yer almaktaydı. Tedavi sonrasında hastaların sekizi düşük-orta, dördü yüksek-orta ve ikisi yüksek geçirgenlik grubunda yer aldı.

Tablo 4.3: Hastaların rozigitazon tedavisi öncesi ve sonrası bazı parametrelerinin karşılaştırması

<u>Parametreler</u>	<u>Birimler</u>	<u>Tedavi Öncesi</u>	<u>Tedavi Sonrası</u>	<u>P Değeri</u>	
HOMA-IR	-	3,91±2,48	2,56± 0,98	0,016	
İnsülin		16,73± 10,18	11,34± 4,69	0,016	
PET	Düşük	N	2	0	>0,05
	Düşük-Orta	N	7	8	>0,05
	Yüksek-Orta	N	5	4	>0,05
	Yüksek	N	0	2	>0,05
Kreatinin D/P 0.saat	-	0,21±0,20	0,15±0,07	0,70	
Kreatinin D/P 2.saat	-	0,50±0,10	0,53±0,10	0,55	
Kreatinin D/P 4.saat	-	0,61±0,13	0,69±0,13	0,13	
Glukoz D/D0 2.saat	-	0,81±0,13	0,81±0,09	0,69	
Glukoz D/D0 4.saat	-	0,60±0,14	0,58±0,11	0,23	
Ultrafiltrasyon	ml	1833,92±600,52	1716,07±532,28	0,34	
Haftalık Kt/V_{üre}	-	1,92±0,29	1,84±0,42	0,23	
KrKI	L/hafta	53,31±9,70	52,97±11,25	0,37	
Sistolik Kan Basıncı	mmHg	137,86±22,93	128,57±19,55	0,076	
Diastolik Kan Basıncı	mmHg	88,21±15,39	84,64±13,93	0,136	
Hemoglobin A1C	%	5,10±0,88	5,22±1,07	0,79	
VKİ	kg/m ²	26,22±5,49	27,01±5,63	0,064	

Tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla ortalama günlük UF'leri 1833,92±600,52, 1716,07±532,28 cc; p=0,34. Kt/V_{üre}'leri 1,92±0,29, 1,84±0,42; p=0,23. KrKI'leri 53,31±9,70, 52,97±11,25L/hafta; p=0,37,. VKİ'leri 26,22±5,49, 27,01±5,63; p=0,064 olarak hesaplandı.

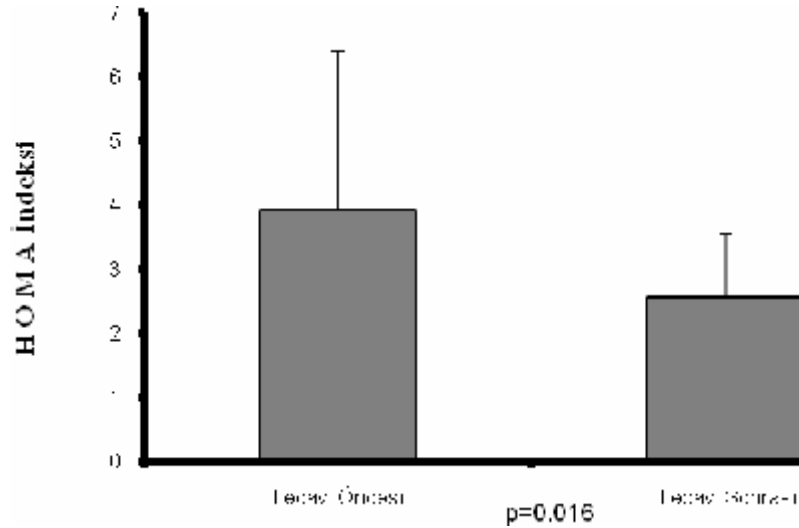
Tedavi öncesi ve sonrası ortalama sistolik kan basıncı sırasıyla $137,86 \pm 22,93$, $128,57 \pm 19,55$ mmHg; $p=0,076$, diyastolik kan basıncı $88,21 \pm 15,39$, $84,64 \pm 13,93$ mmHg idi; $p=0,136$.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama Hemoglobin A1C'leri sırasıyla $5,10 \pm 0,88$, $5,22 \pm 1,07$ idi; $p=0,79$. Tedavi sonrasında Kt/V_{üre}, KrKl, Hemoglobin A1C, VKİ, PET, Ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastalar tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kilo aldılar $68,7 \pm 14,5$ ve $70,82 \pm 15,21$ ($p=0,04$).

HOMA-IR indeksi değerleri sırasıyla tedavi öncesi ve sonrası $3,91 \pm 2,48$ ve $2,56 \pm 0,98$ idi. HOMA-IR indeksi tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p=0,016$).

Şekil 4.1: Roziglitazon tedavisinden önce ve sonra HOMA-IR değerleri



İnsülin değerleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla $16,73 \pm 10,18$, $11,34 \pm 4,69$ idi. İnsülin değerleri tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p=0,016$).

Tablo 4.4: Hastaların roziglitazon tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve hemogram değerleri karşılaştırması

<u>Parametreler</u>	<u>Birimler</u>	<u>Tedavi Öncesi</u>	<u>Tedavi Sonrası</u>	<u>P Değeri</u>
Glukoz	mg/dl	94,71±7,61	92,71±13,32	0,53
BUN	mg/dl	49,86±14,27	50,21±16,93	0,73
Kreatinin	mg/dl	8,78±2,85	9,13±3,28	0,28
AST	mg/dl	19,64±6,69	20,35±6,42	0,36
ALT	mg/dl	38,78±11,07	37,14±10,43	0,28
Na	mg/dl	136,07±5,74	136,21±4,69	0,87
K	mg/dl	4,04±0,54	4,24±0,66	0,18
Cl	mg/dl	97,43±6,96	97,07±5,95	0,65
Ca	mg/dl	8,29±0,83	8,57±1,22	0,20
P	mg/dl	4,53±1,38	4,75±1,53	0,35
Protein	g/dl	6,56±0,54	6,46±0,57	0,55
Albumin	g/dl	3,35±0,47	3,26±0,53	0,87
Fe	µg/dL	63,14±45,73	88,36±55,61	0,22
FeBK	µg/dL	236,14±35,06	264,28±47,90	0,035
Sat%	%	26,67±19,09	30,08±16,88	0,33
Ferritin	ng/ml	568,58± 413,24	517,14±285,57	0,59
iPTH	pg/ml	377,95±217,70	491,21±520,15	0,83
Kolesterol	mg/dl	188,36±56,58	202,93±42,34	0,21
LDL	mg/dl	118,06±48,28	107,13±40,11	0,30
HDL	mg/dl	32,43±6,76	33,28±7,81	0,69
Trigliserid	mg/dl	210,57±90,69	206,28±90,20	0,92
VLDL	mg/dl	41,01±17,38	41,38±18,87	0,82
CRP	mg/L	16,16±21,95	8,67±9,46	0,12
Hgb	g/dl	10,65±2,30	10,94±2,22	0,68

Htc	%	32,12±6,83	32,71±6,97	0,82
WBC	K/umL	7422,71±3123,70	7072,14±2454,20	0,63
Plt	K/uL	249428,57±86643,13	224285,71±83435,30	0,80
MCV	fL	87,96±3,16	91,20±4,635	0,041

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait HOMA-IR, Kt/V_{üre}, KrKl, UF ve dördüncü saat kreatinin D/P değerleri tablo 4.5’de görülmektedir.

Tablo 4.5: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bazı parametrik değerleri.

N	HOMA1	HOMA2	Kt/V1	Kt/V2	Krkl1	Krkl2	UF1	UF2	Cr D/P (4.h)1	Cr D/P (4.h)2
1	1,63	0,76	1,95	2,15	48,25	55,08	1100	1375	0,42	0,62
2	6,94	3,17	2	1,5	52,75	50,85	2600	2250	0,64	0,6
3	9,77	3,69	1,9	1,68	57,7	52,97	2900	2000	0,69	0,73
4	4,36	3,1	2,12	2,06	75	84,64	1825	1500	0,75	0,7
5	3,17	1,51	2,27	2,53	60,37	55,06	1375	1875	0,76	0,83
6	3,43	3,15	1,76	1,62	45,78	43,2	2125	1700	0,59	0,62
7	1,06	0,95	1,93	2,29	45,57	48,2	1300	1250	0,6	1,07
8	6,77	3,31	2,69	2,5	72	68,64	1400	1500	0,62	0,6
9	2,53	3,13	1,8	1,94	45	42,96	1900	1875	0,55	0,63
10	3,22	3,12	1,55	1,25	47,25	45,39	1500	1000	0,67	0,63
11	4,68	2,72	1,66	1,6	46,15	46,83	2650	3150	0,57	0,6
12	3,67	2,82	1,6	1,31	50,86	48,8	1750	1500	0,67	0,65
13	0,73	1,25	1,77	1,47	48,25	45,78	2250	1800	0,3	0,72
14	2,86	3,13	1,88	1,84	51,5	53,26	1000	1250	0,77	0,76

5. TARTIŞMA

TND 2007 kayıt sistemine göre ülkemizde kronik PD uygulayan 5307 erişkin hasta renal replasman tedavisi olarak PD uygulamaktadır. Hemodiyaliz uygulayan hasta sayısı ise 39267'dir. KBY hastalarında SAPD uygulanma oranları merkezden merkeze değişmekle birlikte ülkemizde diyaliz hastalarının yaklaşık %15'ini oluşturur.¹⁰

CANUSA çalışmasında haftalık $Kt/V_{\text{üre}}$ ile ölüm arasındaki ilişki araştırıldığında, $Kt/V_{\text{üre}}$ 'deki her 0,1'lik düşüş ile ölüm relatif riskinin %5 arttığı ortaya konmuştur.¹³⁵ Total haftalık kreatinin klerensindeki 5L/1,73 m²'lik azalma ile ölüm relatif riski %7 artmaktadır ve hospitalizasyon süresini uzatmaktadır. $Kt/V_{\text{üre}}$ değeri >2,1 ve haftalık kreatinin klerensi >70L/1,73 m² olan bireylerde iki yıllık survey %78 saptanmıştır. Ancak CANUSA çalışmasının reanalizinde yaşam süresinin yalnızca peritoneal klerens ile değil rezidüel renal fonksiyon ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yaklaşık 2700 benzer peritoneal klerensi olan hastaların rezidüel renal klerensindeki her mL/dk'lık artışın ölüm relatif riskini %12 azalttığı tespit edilmiştir.¹³⁶ Diyabetiklerde, β -bloker kullananlarda ve uzun süre PD uygulananlarda UF yetersizliğinin gelişebileceği bildirilmektedir.¹³⁷ PD hastalarında UF yetersizliğinin insidansı %10-30 civarında olup, %10 vakada PD'nin sonlanmasına neden olabilir. UF yetersizliği olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. altı aylık tedavi sonunda hiçbir hastada UF yetersizliği tespit edilmemiştir. Roziglitazone kullanımı ile UF yetersizliği arasındaki ilişkiyi araştırılan litaretürde herhangi bir veriye saptanmamıştır.

SAPD tedavisi gören hastalarda UF ve diyaliz yeterliliği morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Çalışmamızda altı aylık roziglitazon tedavisi ile UF miktarında değişiklik olmadı.

Literatürde ilaç kullanımının peritoneal transport üzerine olan etkisi ile ilgili yeterli çalışma yoktur. ACEI birçok hücre tipi üzerinde antiproliferatif etkiye sahip olduğu bilinmektedir. ACEI ve ARB'lerin periton sıvısına albumin geçişini azaltabileceği, TGF- β sentezini inhibe ederek peritoneal fonksiyonların korunmasını, mezotel hücre yenilenmesini arttırabileceği ve sonuçta peritoneal fibrozisi önleyebileceği bildirilmektedir. Hipertansif SAPD hastalarında klonidine, enalapril ve nifedipin kullanımının kan basıncını belirgin olarak azalttığı, UF'yi ise etkilemediği

gösterilmiştir.¹³⁸ Retrospektif bir çalışmada beta blokerlerin UF yetersizliğine yol açtıkları saptanmıştır.¹³⁷ Losartan, prazosin ve verapamille yapılan bir çalışmada, verapamilin $Kt/V_{üre}$, kreatinin klerensini ve UF'yi artırdığı ancak losartan ve prazosinin $Kt/V_{üre}$, kreatinin klerensi ve UF'yi etkilemediği bildirilmiştir.¹³⁹ Topal ve ark'nın yaptığı bir çalışmada kalsiyum kanal blokeri (Lerkanidipin hidroklorür) ve β -blokerlerin (Karvedilol) iki ay süre ile kullanımının; PET, UF, $Kt/V_{üre}$ ve KrKl üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir.¹⁴⁰ Çalışmamızda altı aylık rozigitazon kullanımı ile $Kt/V_{üre}$ değerinde değişiklik olmadı. PD hastalarında diyaliz yeterliliğinin klinik gözlemler ve objektif parametreler ile değerlendirilmesi ve hastanın buna göre izlenmesi önemlidir. $Kt/V_{üre}$ ve KrKl, PD'de diyaliz yeterliliğini ölçmede en sık kullanılan objektif parametrelerdir.¹⁴¹ SAPD sürekli bir tedavi olup önerilen en düşük haftalık $Kt/V_{üre}$ 1,7, KrKl ise 60L/1.73 m² olmalıdır. Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan SAPD hastalarında benzer şekilde $Kt/V_{üre}$ 'leri 1,92±0,29 ve KrKl'leri 53,31±9,70 L/hafta olarak bulundu. İnsülin duyarlaştırıcı rozigitazon tedavisi sonrası $Kt/V_{üre}$ ve KrKl'lerinde anlamlı değişiklik olmadı (p>0.05).

Beta blokerlerin periton geçirgenliğini etkiledikleri bilinmektedir. Önceki ciddi peritonitler, tampon olarak asetat kullanılması, reaksiyon oluşturan yabancı maddeler, β -bloker ilaçların kullanımı ve peritoneal diyaliz süresinin artması risk faktörü olabilir.¹⁴² 1970'li yılların ortasında önce bir β -bloker olan practolol kullanımına bağlı,^{143,144} sonra da daha az olmak üzere timolol¹⁴⁵ ve metoprolol¹⁴⁶ kullanımına bağlı sklerozan encapsule peritonit tanımlandı. Ancak daha sonraki çalışmalarda β -bloker kullanımı ile sklerozan encapsule peritonit gelişimi arasında ilişki bulunamadı.¹⁴⁷ Topal ve ark yaptığı bir çalışmada lercanidipin ve karvedilol kullanımının periton yeterliliği ve UF üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir.¹⁴⁰ Bizim çalışmamızda altı aylık rozigitazone kullanımının da PET, $Kt/V_{üre}$ ve UF üzerine etkisi yoktu.

PD hastalarının kendisine özel farklı peritoneal zar geçirgenlikleri vardır. SAPD uygulanan hastalarda diyaliz yeterliliğini belirleyen en önemli etkenlerden birisi de hastanın periton membranın geçirgenlik düzeyidir. SAPD tedavisinde periton membranın geçirgenlik hızının belirlenmesi tedaviyi hastaya göre şekillendirmenin ilk basamağıdır. Periton membranın üre, kreatinin gibi vücuttan uzaklaştırılması amaçlanan çeşitli solütlere karşı geçirgenlik derecesi PET yapılarak belirlenir. 1987 yılında Twardowski ve arkadaşları tarafından geliştirilen PET, periton membranın çeşitli

solütlere karşı geçirgenliğini ölçen bir testtir.⁴⁹ PET sonuçları solüt ve sıvı klirensinin etkinlik ve kalitesini artıran tedavi değişikliklerin giderilmesine ışık tutması bakımından büyük önem taşır. Peritonun transport özellikleri, günlük uygulamada genellikle PET sonuçlarına göre değerlendirilir.¹⁴⁸ PET sonuçları hem hastanın periton membranının işlevsel durumunu ortaya koyar hem de tedavi yeterliliği hakkında nesnel verilere ulaşılmasını sağlar. Yüksek geçirgen periton membranına sahip hastalarda hedef diyaliz yeterliliği değerlerine kolayca ulaşılabilir. Bununla beraber yüksek geçirgen periton membranına sahip hastalarda, UF sorunları sıktır ve bu durumda değişim sürelerini kısa tutabilecek aletli PD seçeneklerine geçmek gerekir. PET'ne göre farklı popülasyonlarda yaklaşık %15 hasta PD başlangıcında yüksek transport grubunda yer almaktadır. PD uygulanan 210 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada 22 ay süreyle mortalitenin çok belirgin nedenleri değerlendirilmiş ve yüksek solüt transportu ilerlemiş yaş ve düşük $Kt/V_{\text{üre}}$ 'ye nazaran tek başına ölümü belirlemektedir.¹⁴⁹ Düşük geçirgen periton membranına sahip hastalar ise özellikle rezidüel renal fonksiyonun kalmadığı durumlarda, hedef yeterlilik düzeyine ulaşma güçlüğü yaşayabilirler. Bu hastalarda sıklıkla UF sorunu yoktur ve hedef yeterlilik düzeyine ulaşmak için ya değişim sayısı ya da hacmi artırılır. Yüksek solüt transportu artmış teknik hata ve daha düşük serum albumini ile bağlantılıdır. Bu hastalarda ölüm artışlarının nedeni belirgin değildir. Ancak sıvı yüklenmesi, kötü beslenme, artan protein kaybı ve kronik inflamasyon bunda etkili olabilir. Losartan, prazosin ve verapamil ile yapılmış bir çalışmada bu ilaçların PET üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.¹³⁹ Bizim çalışmamızda; tedavi öncesi SAPD hastalarımızda peritonun solüt transport özellikleri, erişkinler için Twardowski ve ark⁴⁹ tarafından geliştirilen PET eğrilerine göre gruplandırıldığında, iki hasta düşük geçirgenlikli, yedi hasta düşük-orta geçirgenlikli ve beş hastada yüksek-orta geçirgenlikli olduğu görüldü. Altı aylık roziglitazon kullanımından sonra sekiz hastanın düşük-orta geçirgenlikli, dört hastanında yüksek-orta geçirgenlikli ve iki hastanında yüksek geçirgenlikli olduğu görüldü.

PD'de uzun dönem başarı peritoneal zarının solüt transferinin gücüne ve UF yapabilme yeteneğine bağlıdır. Uzun dönem SAPD hastalarında oluşan en belirgin değişiklik solüt transportundaki artış ve buna bağlı oluşan UF yetersizliğidir. Hızlı transport gelişmesi kalıcı UF azalmasının yaklaşık %70-80'ninden sorumludur. Tip 1 membran yetersizliği olarak bilinen bu durum PET'inde hızlı transport olarak sınıflandırılır.¹⁵⁰ Bu değişikliğin patogenezi bilinmemektedir. Fakat uzun zamandan

sonra PD’de yüksek transport haline gelen hastaların patofizyolojisi diyalizin başında yüksek transport olan hastalardan farklıdır. Solüt transport derecesindeki artış artan diyaliz süresi ve kullanılan hipertonic solüsyonlarla bağlantılıdır. Yapılan bir çalışmada, sürekli beş yıl boyunca tedavi gören ve hipertonic glukoz solüsyonu kullanan 22 hastadan dokuz’unun transport durumu artış gösterdi.¹⁵¹

KBY’de üremiye, böbrek amonyak üretimini arttırmadaki kısıtlı kapasiteden dolayı genellikle metabolik asidoz eşlik eder.¹⁵² Hem yetersiz amonyum klorür atılımına bağlı, hemde KBY’ye bağlı asidemi tüm vücut proteinlerinin yıkımını ve de aminoasitlerin oksidasyonunu arttırır. Son olarak asidoz renal osteodistrofiyi arttırır ve insülin direnci artarak glukoz intoleransına katkıda bulunur.¹⁵³ İnsülinin böbrekten atılımının azalması sonucu uzayan yarı ömrü ve yüksek plazma seviyesine rağmen, KBY olan hastalar glukoz intoleransı gösterir. Bu durum karaciğerde artmış glukoneogeneze bağlı değil, insüline karşı hedef organın bozulmuş yanıtından kaynaklanmaktadır.¹⁵⁴ Böbrek yetersizliğindeki glukoz intoleransının iskelet kasındaki insülin direncine bağlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır

Chen ve arkadaşları diyabetli olmayan 6453 yetişkin hastadan alınan verilerde hiperinsülinemi rapor etmişlerdir. Ayrıca bu çalışma, insülin direnci ve insülin seviyesi ile KBY gelişme riski arasında güçlü, pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Daha da önemlisi, bu ilişki yaş, cinsiyet, ırk veya kan basıncı, obezite, toplam kolesterol seviyesi, eğitim, fiziksel aktivite, sigara kullanımı ve alkol tüketimi gibi KBY için potansiyel risk olan diğer faktörlerden bağımsızdır. Mak ve arkadaşları, hiperinsülineminin KBY hastalarında evrensel bir bulgu olduğunu göstermişlerdir.¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ Haffner ve ark,¹⁶¹ sadece SDBY olan ve nakil yapılan hastalarda değil, evre 1-4 KBY hastalarda da (ortalama 1,73 m²’de GFH 27 ml/dak) önemli derecede daha yüksek serum insülin seviyeleri ve anormal glikoz tolerans- göstermişlerdir.

SDBY’li olgularda görülen kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin temelinde hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi risk faktörleri olmakla birlikte günümüzde obezite ve bununla birlikte insülin direncinin de öneminden bahsedilmektedir.^{7,94} İnsülin direncinin ölçümünde kullanılan öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği, insülin direncinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilse de karmaşık ve güç bir işlem olduğundan insülin direnci yüksek olan vakalarda ve geniş popülasyon çalışmalarında kullanım için uygun değildir.¹⁶² Araştırmacılar insülin direncinin değerlendirilmesinde öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile, insülin direncinin

dolaylı ve basit indekslerinden açlık plazma insülini, HOMA-IR ve açlık glukoz/insülin oranını karşılaştırmışlardır. HOMA-IR'nin diyabetik ve nondiyabetiklerde insülin direncini dolaylı olarak yansıtan yararlı bir indeks olduğunu belirlemişlerdir.^{75,163,164} Çalışmamızda da insülin direncinin tespitinde HOMA indeksi kullanıldı. Çalışmanın başında ortalama $3,91 \pm 2,48$ olan homa değerleri çalışma sonunda istatistiksel olarak anlamlı $2,56 \pm 0,98$ e düştü; $p=0,016$.

Rosiglitazonların lipitler üzerine etkisi değişkendir. Bizim çalışmamızda LDL, HDL ve Tg değerleri arasında anlamlı değişiklik gözlenmedi.

İnsülin direnci tedavisinde kullanılan yeni kuşak ajanlar TZD'lerdir. Bu grubun en çok üzerinde durulan yan etkisi hepatotoksisitedir. Lloyd ve ark.¹⁶⁵ selüler ATP içeriğini kullanarak yaptıkları çalışmada, roziglitazonun hepatotoksik olduğunu ve bu toksisitenin yaş, seks, tütün ve alkol kullanımından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Al-Salman ve ark.¹⁶⁶ 61 yaşındaki bir hastada iki hafta süre ile dört mg/gün roziglitazon başlamışlar, iki hafta sonra hastada iştahsızlık, bulantı ve karın ağrısı gelişmiş, yapılan tetkiklerde hepatotoksisiteyi gösteren transaminaz yükseklikleri saptanmıştır. Viral ve toksik sebeplerin ekarte edilmesinden sonra roziglitazon kesilmiş ve hasta tamamen iyileşmiştir. Ağır Karaciğer toksisitesine neden olduğuna dair bilgilerden dolayı troglitazon 2000 yılında piyasadan kaldırılmıştır. Bu sonuçlar roziglitazon'un Karaciğer toksisitesi açısından dikkatle izlenmesi gereken bir ajan olduğunu düşündürmektedir. Yapılan büyük vaka sayılı çalışmalarda roziglitazon ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiş olmasına ve piyasaya sürülmeden önce yapılan randomize çalışmalarda anlamlı transaminaz yükselmelerine neden olmamasına rağmen, troglitazona benzeyen yapıları nedeniyle FDA, pioglitazon ve roziglitazon için başlangıçta tedavi öncesi ALT kontrolünü zorunlu tutmuş, daha sonra tedavi süresince iki ayda bir ALT izlenmesini önermiştir.¹⁶⁷ Çalışmamızda hiçbir hastada karaciğer enzim yüksekliği tespit edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalarda WBC, Hgb ve platelet değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı değişme olmamıştır. ($p>0.05$). MCV değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede artmıştır ($p<0.041$).¹⁶⁸ Bunun plazma hacmindeki dilüsyona bağlı olabileceği düşünüldü. Sıvı tutulumuna sekonder hafif hemoglobin ve hemotokrit düşüklüğü ve plazma hacminde dilüsyona bağlı artışlarda bildirilmiştir.

Sonuç olarak; SAPD hastalarında insülin direnci sık olup, literatürde insülin direncinin diyaliz yeterliliği ve peritoneal transport üzerine etkisiyle ilgili çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda altı ay süreyle roziglitazon kullanımı ile HOMA-IR'inde

istatistiksel olarak anlamlı azalma olmakla birlikte $Kt/V_{\text{üre}}$ 'ye ve PET üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Ancak bu konuda vaka sayısı daha fazla olan ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Akpolat T, Utaş C. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. 2. baskı, Kayseri: Anadolu Yayıncılık, 2001; 1-10
2. Delarue J, Maingourd C. Acute metabolic effects of dialysis fluids during CAPD. *Am J Kidney Dis* 2001; **37** (suppl 1):S103- S107
3. Prichard S. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; **20** (suppl 2):S154- S159
4. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; **51**:797-802
5. Parulkar AA, Pendergrass ML, Grand-Ayala R, et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; **134**:61-71
6. Lin SH, Lin YF, Kuo SW, et al. Rosiglitazone Improves Glucose Metabolism in Nondiabetic Uremic Patients on CAPD: *Am J Kidney Dis* 2003; **42**:774 -80
7. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *National Kidney Foundation* [cited; Available from: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm
8. Luke RG, Chronic Renal Failure. In: Goldman L, Ausiello D, (Eds), *Cecil Textbook of Medicine*, Philadelphia, Pennsylvania:Saunders, 22nd edition, USA 2004; 708-716
9. Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Türkiye 2003 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu. İstanbul 2004:11-12
10. Türkiye’de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon (*Registry 2007*) Türk Nefroloji Derneği Yayını, 2007
11. Yenicesu M. *Kronik Böbrek Yetmezliği*. In: Arık N. (Ed), Nefroloji. 1.baskı. Deniz matbaacılık. 2001; 212-224

12. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, ve ark. *Temel İç Hastalıkları*, 3.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003; 769-777
13. Kimmel Paul L. Management of the patient with chronic renal disease. Primer on kidney disease. second edition *NKF*. 1998; 433-440
14. Davison AM; Cameron JS, Grünfeld JP, et al: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (3rd) Oxford University Press. Newyork 2005; 1717-1727
15. Amerling R, Levin NW. Uremia In: Massry SG, Glassock RJ (eds). Textbook of Nephrology (4th ed) *Lipincott Williams & Wilkins*. Philadelphia 2001; 555-561
16. Niwa T, Ringoir SM, Massry SG, Uremic toxicity. Proceedings of the Third International Symposium on Uremic Toxicity. A superb compilation of original articles by international experts. *Kidney Int* 1997; **62**:S1-S92
17. Dikman, SH, Strauss, L, Berman, LJ, et al. Unilateral glomerulonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 1976; **100**:480-83.
18. Ting, RH, Kristal, B, Myers, BD. The biophysical basis of hypofiltration in nephrotic humans with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; **45**:390-97
19. Chi-yuan Hsu. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence based perspective. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2002; **11**:267-72
20. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all patients with tipI DM and microalbuminuria receive angiotensin converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med* 2001; **134**:370-379
21. Levey AS, Greene T, Beck JG, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease. What have all the results of the MDRD study shown? *J am Soc Nephrol* 1999; **10**:2426-39
22. Hostetter TH. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 1981; **241**:85-93
23. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001; **59**:260-269

24. Praga M, Henandez E, Herrero JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; **58**:2111-18
25. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, et al. Smoking as a risk faktor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; **54**:926-931
26. Laws RA, Tapsell LC, Kelly J. Nutritional status and its relationship to quality of life in a sample of chronic hemodialysis pateints. *Journal of Renal Nutrition*, 2000; **10**,139-147
27. Chung SH, Lindholm B, Lee HB. Is Malnutrition an Independent Predictor of Mortality in Peritoneal Diaysis Patients?. *Nephrology Dialysis Trasplantation*, 2003; **18**:2134-40
28. Mancini A, Grandaliano G, Magarelli P, et al. Nutritional status in hemodialysis patients and bioimpedance vector analysis. *Journal of Renal Nutrition*, 2003; **13**:199-204
29. Öztemel A. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Uygulanan Hastalarda Malnutrisyon Sıklığı ve Risk Faktörleri. İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara 1998
30. Asback J, Fernstrom A, Hylander B, et al. Taste buds and neuronal markers in patients with chronic renal failure. *Peritonal Dialysis International*, 1999; **19**:315-323
31. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. USA: The McGraw-Hill, 1998; 1513-20
32. Almaden Y; Hernandez A; Torregrosa V, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9(10)**:1845-52
33. Kadayıfçı, M.ve Karaaslan, A: Nefroloji. İç Hastalıkları El Kitabı (2.bs).. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998; 293-335

34. Necheles H. A method of vivi-dialysis. *Chin. J. Physiol* 1927; **45**:379-391
35. Oreopoulos DG. Overall experience with peritoneal dialysis. *Dialy. Transplant.* 1978; **7(8)**:783-89
36. Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph KD. *Textbook of Peritoneal Dialysis*. 2nd Ed. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2000:499-513
37. Boen ST. Overview and history of peritoneal dialysis. *Dialy. Transplant* 1977; **6**:12-18
38. Rae AL, Hopper JH. Peritoneal dialysis Access *daily. Transplant* 6 (2):1977; **59**:879-888
39. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann. Intern. Med.* 1978; **88**:456-459,
40. Oreopoulos DG. The coming of age of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) *Dialy. Transplant.* 1979; **8**:460-61
41. Jones H, Hagen T, Boyle CA et al. Treatment of malnutrition %1.1 a.a peritoneal dialysis solution:results of a multicenter outpatient study.*American Journal of Kidney Disease*,1998; **32**:761-769
42. Bozfağıoğlu S. Editörler: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Diyaliz el kitabı*. 3. Baskı. Ankara güneş kitabevi 2003
43. Korbet SM. Evaluation of ultrafiltration failure. *Adv Ren Replace Ther* 1998; **5**:194-204
44. Slingeneyer A, Mion C, Mouraud G, et al. Progressive sclerosing peritonitis: A late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1983; **29**:633-638
45. Pannekeet MM, Imholz ALT, Struijk DG, et al. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int* 1995 Sep;**48**:866-75
46. Teitelbaum I, Burkart J. Peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003 Nov; **42(5)**:1082-96

47. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; **7**:138-147
48. Ho-dac-Pannekeet MM, Atasever B, Struijk DG, Krediet RT.: Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int* 2000; **20**:452-460
49. Twardowski ZJ. Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif* 1989; **7**:95-108
50. Twardowski ZJ. The fast peritoneal equilibration tests. *Semin Dial* 1990; **3**:141-142
51. Misra M, Khanna R. Peritoneal equilibration test. Available from: URL:<http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=dialysis/5739&type=A&select edTitle=2~5>
52. Schaefer F. Adequacy of peritoneal dialysis in children. In: Fine RN, Alexander SR, Warady BA (eds). *CAPD/CCPD in children* (2nd ed). Massachusetts: Kluwer Academic Publishers, 1998:99-118
53. Burkart JM, Henrich WL. Adequacy of continuous peritoneal dialysis. Available from: URL:<http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=dialysis/5613&type=A&select edTitle=1~24>
54. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002 May; **13**:1307-1320
55. Lo WK, Ho YW, Li CS, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003 Aug; **64**(2):649-56
56. Laird NM, Berkey CS, Lowrie EG. Modeling Success of Failure of Dialysis Therapy: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.* 1983; **23**:101-106

57. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the Haemodialysis Prescription on Patient Morbidity. Report from The National Co-Operative dialysis Study. *N. Engl. J. Med.* 1981; **305**:1176-1181
58. Selgas R, Bajo MA, Fernandez-Reyes MJ, et al: An Analysis of Adequacy of dialysis in a Selected Population on CAPD for Over 3 Years: The Influence of Urea and Creatinine Kinetics. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1993; **8**:1244-1253,
59. Goodship THJ, Passlick-Deetjen J, Ward MK, Wilkinson R. Adequacy of Dialysis and Nutritional Status in CAPD. *Nephrol. Dial. Transplant* 1993; **8**:1366-1371
60. Blake PG, Balaskas EV, Izatt S, Oreopoulos DG. Is Total Creatinine Clearance A Good Predictor of Clinical Outcomes in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis? *Peritoneal Dialysis International*, 1992; **12**:353-358
61. Diaz Buxo JA, Gotch FA, Folden TI, et al. Peritoneal dialysis adequacy: A model to assess feasibility with various modalities. *Kidney Int* 1999; **55**:2493-2501
62. Khanna R: Applied peritoneal physiology. *Semin Dial* 1999; **12**:32-37
63. Madhukar M, Ramesh K. Mechanisms of solut clearance and ultrafiltration in peritoneal dialysis. Available from: URL: <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey= dialysis/ 22120& type>
64. Krediet RT, Ho-dac-Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG. Icodextrin's effects on peritoneal transport. *Perit Dial Int* 1997; **17**(1):35-41
65. Shetty A, Oreopoulos DG: Ultrafiltration failure in CAPD. *J Postgrad Med* 1994; **40**:185-193
66. Krediet RT. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; **55**:341-356
67. Ho-dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, et al. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* 1996 Sep; **50**(3):979-86

68. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; **20**(4), 665-679
69. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M.. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*, 2007; **375**:20-35
70. Caro JF. Clinical Review 26, Insulin Resistance In obese and Nonobese Man. *J.Clin Endocrin and Metab.* 1991;**73**(4): 691-695
71. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990; **39**:865-70
72. Kashyap SR, Defronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007; **4**:13-19
73. Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biological Research for Nursing*, 2007; **8**(4):305-318
74. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985; **28**,412-419,
75. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000; **23**:57-63
76. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ. Comparison of tests of cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes*, 1999; **48**:1779-86
77. Leonardo A. Sechi, Cristiana Catena, Laura Zingaro, et al.: Abnormalities of Glucose metabolism in patients With Early Renal Failure. *Diabetes* 2002; **51**:1226-1232
78. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia: Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1978; **62**:425-435

79. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, et al: Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; **67**:63-68
80. Mak RHK, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; **61**:377-382
81. Adrogué HJ. Glucose homeostasis and the kidney. *Kidney Int* 1992; **42**:1266-88
82. Alvestrand A. Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. *Kidney Int* 1997; **52**(Suppl 62):S48-52
83. Alvestrand A, Majagic M, Wajngot A, Efendic S. Glucose intolerance in uremic patients: the relative contributions of impaired β -cell function in insulin resistance. *Clin nephrol* 1989; **31**:175-183
84. Mak RHK. Effect of recombinant human erythropoietin on insulin, amino acid, and lipid metabolism in uremia. *J Pediatr* 1996; **129**:97-104
85. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM, et al: Correction of acidosis in human with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 1993; **265**:E230-235
86. McCaleb ML, Izzo MS, Lockwood DH. Characterization and partial purification of factor from uremic serum that induces insulin resistance. *J Clin Invest* 1985; **75**:391-96,
87. Dzuric R, Spustova V, Lajdova I. Inhibition of glucose utilization in isolated rat soleus muscle by pseudouridine: implications for renal failure. *Nephron* 1993; **65**:108- 110
88. Mak RHK, Turner C, Thompson T, et al. The effects of low protein diet with amino acid/keto acid supplements on glucose metabolism in children with uremia *J Clin Endoc Metab.* 1986; **63**:985-991
89. Hotamışlıgil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; **95**:2409-2415
90. Alan Dubrow, Nathan WL. Biochemical and hormonal alterations in chronic renal failure. The principles and practise of nephrology. Jacob-Striker-Klahr. Chapter 89;596

91. Zilker TR, Rebel C, Kopp KF, et al: Kinetics of biosynthetic human proinsulin in patients with terminal renal insufficiency. *Horm Metab. Res suppl* 1998; **18**:43-48
92. Rainer AEG, Margreiter R, Brunner FP, et al: Report on the management of renal failure in Europe XXII, 1991
93. Lindner A, Charra B, Sherrreed DJ, Sribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl J Med* 1974; **290**:697-701
94. Ma KW, Grene EL, Raij L: Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; **19**:505-513
95. Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type I (insulin dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1998; **31**:142-145
96. Bostom AG, Gohh RY, Beaulieu AJ, et al: Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 1997; **127**:1089-1092
97. Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, et al: Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 1998; **129**:457-461
98. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, et al: Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **12**:2597-2602
99. Smith D, DeFronzo RA. Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects. *Kidney Int* 1982; **22**:54
100. Castellino P, Solino A, Luzi L, et al. Glucose and amino acid metabolism in chronic renal failure: Effects of insulin and amino acids. *Am J Physiol* 1992; **262**:F168
101. Mak RH. Intravenous 1,25-dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1992; **41**:1049-1054
102. Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995; **47**:200-206
103. Goldberg AP, Geltman EM, Gavin JR, et al. Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. *Nephron* 1986; **42**:311-316

104. Borissova AM, Djambazova A, Todorov K, et al. Effect of erythropoietin on the metabolic state and peripheral insulin sensitivity in diabetic patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; **8**:93-98
105. Rabkin R, Simon NM, Steiner S, Colwell JA. Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. *N Engl J Med* 1970; **282**:182-187
106. Fadda GZ, Hajjar SM, Perna AF, et al. On the mechanism of impaired insulin secretion in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1991; **87**:255-261
107. Perna AF, Fadda GZ, Zhou X, et al. Mechanisms of impaired insulin secretion after chronic excess of parathyroid hormone. *Am J Physiol* 1990; **259**:F210
108. Fadda G, Smogorzewski M, et al. Abnormal leucine-induced insulin secretion in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1994; **267**:F853
109. Hajjar SM, Fadda GZ, Thanakitcharu P, et al. Reduced activity of Na-K-ATPase of pancreatic islet cells in chronic renal failure: Role of secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1992; **2**:1355-1359
110. Nadkarni M, Berns JS, Rudnick MR, et al. Hypoglycemia with hyperinsulinemia in a chronic hemodialysis patient following parathyroidectomy. *Nephron* 1992; **60**:100-103
111. Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W, et al. Influence of erythropoietin treatment on glucose tolerance, insulin, glucagon, gastrin, and pancreatic polypeptide secretion in hemodialyzed patients with end stage renal disease. *Contrib Nephrol* 1990; **87**:42-51
112. Chagnac A, Weinstein T, Zevin D, et al. Effects of erythropoiten on glucose tolerance in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1994; **42**:398
113. Foss MC, Gouveia LM, Moyses Neto M, et al. Effect of hemodialysis on peripheral glucose metabolism of patients with chronic renal failure. *Nephrol* 1996; **73**:48-53
114. Kobayashi Shuzo, Syunichi Maejima, Toshio Ikeda et al. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease:Comparison of hemodialysis continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Neph Dial Trans*. 2000 **15**:65-70

115. Austin MA, King MC, Vranzian KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;**82**:495-506
116. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in human: A H-C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 1999; **48**:1600-1606
117. Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: Insulin allergy, insulin resistance and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1979; **2**:283-95
118. Flier JS, Kahn CR, Roth J, Bar RS. Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science* 1975;**190**:63-65
119. Heaton A, Taylor R, Johnston DG, Ward MK, et al. Hepatic and peripheral insulin action in chronic renal failure before and during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci* 1989; **77**:383-8
120. Hannele Yki-Järvinen, M.D., F.R.C.P. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; **351**:1106-18
121. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**:717-726
122. Duez H, Chao YS, Hernandez M, et al. Reduction of atherosclerosis by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate in mice. *J Biol Chem* 2002; **277**:48051-48057
123. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001; **44**:2210-2219
124. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; **50**:2094-2099

- 125.** Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, et al: Decreased Plasma Adiponectin Concentration in Patients With Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2003; **16**:72-75
- 126.** Albrektsen T, Frederiksen KS, Holmes WE, Boel E, et al.: Novel genes regulated by the insulin sensitizer rosiglitazone during adipocyte differentiation. *Diabetes*. 2002; **51**:1042–1051
- 127.** Ibrahim A, Bonen A, Blinn WD, et al. Muscle-specific overexpression of FAT/CD36 enhances fatty acid oxidation by contracting muscle, reduces plasma triglycerides and fatty acids, and increases plasma glucose and insulin. *J Biol Chem* 1999; **274**:26761- 26766
- 128.** Silverstein RL, and Febbraio M. CD36 and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology* 2000; **11**:483-491
- 129.** Paruklar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R; et al: Nonhypoglycemic effect of TZD. *Ann Intern Med* 2001; **134**:61-71 2
- 130.** Tip2 diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik sendrom: Birinci basamak Tanı ve tedavi Rehberi 2005; 82-89
- 131.** Malinowski JM, Bolesta S: Rosiglitazone in the treatment of Tip 2 DM: a critical review. *Clin ther* 2000; **22**:1151-1168
- 132.** Grundy SM. Obesity, Metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; **105**:2696-2698
- 133.** Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirine in patient with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial.HOT study grubu. *Lancet* 1998; **351**:1755-1762
- 134.** Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. CRP and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; **342**:836-843
- 135.** Adequacy of Dialysis and Nutrition in Continuous Peritoneal Dialysis: Association with Clinical Outcomes. Canada-USA (CANUSA) *J.Am.Soc. Nephrol.* 1996; **7**:198-207

- 136.** Diaz-Buxo, JA, Lowrie, EG, Lew, NL, et al. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**:523-534
- 137.** Krediet RT. Beta-blockers and ultrafiltration failure (Editorial). *Perit Dial Int* 1997; **17**:528-531
- 138.** Favazza A, Montanero D, Messa P, et al: Peritoneal clearances in hypertensive CAPD patients after oral administration of clonidine, enalapril, and nifedipine. *Perit Dial Int* 1992; **12**:287-91
- 139.** Campos ER, Sanabria LC, Héctor R et al. Effect Of Oral Administration Of Losartan, Prazosin and Verapamil On Peritoneal Solute Transport In CAPD Patients. *Peritoneal Dialysis International*, 2005; Vol. **25**,576–582
- 140.** Topal C, Erkoç R, Sayarlıoğlu H, Doğan E: Comparative Effects of Carvedilol and Lercanidipin on Ultrafiltration and Solute Transport in CAPD Patients: *Renal Failure*: 2009; **31**:446-451
- 141.** Churchill DN, Adequacy of peritoneal dialysis. How much dialysis do we need? *Kidney Int* 1994; **46**:2-6
- 142.** Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: The experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**:154-159
- 143.** Brown P, Baddeley H, Read AE, et al.: Sclerosing peritonitis, an unusual reaction to a β -adrenergic-blocking drug (practolol). *Lancet* 1974; **2**:1477-81
- 144.** Thompson RPH, Jackson BT. Sclerosing peritonitis due to practolol. *Br Med J* 1977; **1**:1393-4
- 145.** Baxter-Smith DC, Monypenny IJ, Dorricott NJ. Sclerosing peritonitis in a patient on timolol. *Lancet* 1978; **2**:149
- 146.** Clark CV, Terris R. Sclerosing peritonitis associated with metoprolol. *Lancet* 1983;**1**:937
- 147.** Hendriks PM EM, Ho-dac-Pannekeet MM, van Gulik ThM, et al.: Peritoneal sclerosis in chronic peritoneal dialysis patients:analysis of clinical presentation, risk factors, and peritoneal transport kinetics. *Perit Dial Int* 1997; **17**:136-43

- 148.** Wong FKM, Li CS, Mak CK, et al.: Peritoneal equilibration test in Chinese patients. In: Khanna R, ed. *Advances in peritoneal dialysis*. Toronto: *Peritoneal dialysis Publications* 1994; **10**:38-43
- 149.** Davies SJ, Phillips L, Russel GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**:962-968
- 150.** Heimbürger O, Wanieski J, Werynski A, et al. Peritoneal transport in CAPD patients and permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 1990; **38**:495-506
- 151.** Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**:1046-1051
- 152.** Spriet LL, Matsos CG, Petres SJ. Effects of acidosis on rat muscle metabolism and performance during heavy exercise. *Am J Physio* 1985; **248**:337- 47
- 153.** Lasser NL, Grandits G, Cagginta AW. Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the Multiple Risk Factor intervention Trial. *Am J Med* 1984; **76**:52-66
- 154.** Navales R, Pilo A, Lenzi S. Insulin metabolism in chronic uremia and in the anephric state. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; **40**:70
- 155.** Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al: Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**:469-77
- 156.** Mak RH: Insulin secretion and growth failure in uremia. *P.Res* 1995; **38**:378-383
- 157.** El-Bishti M, Counahan R, Jarrett RJ: Hyperlipidemia in children on regular hemodialysis. *Arch Dis Child* 1977; **15**:932-936
- 158.** Parra A, Lopez-Uriarte A, Argote RM, et al: Effect of hemodialysis on glucose tolerance in children with chronic renal failure. *Arch Invest Med (Mex)* 1979; **10**:39-52
- 159.** Buyan N, Bideci A, Ozkaya O, et al: Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis. *Nephrology* 2006; **11**:192-196

- 160.** Shishido S, Sato H, Asanuma H, et al: Unexpectedly high prevalence of prctransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006; **10**:1-4
- 161.** Haffher D, Nissel R, Wuhl E, et al: Metabolic effects of long-term growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure and after kidney transplantation. The German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *P. Res* 1998; **43**:209-215
- 162.** De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;**237**:E214-223
- 163.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistans and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; **28**:412-19
- 164.** Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, et al. Homeostasis model assesment as a clinical index of insülin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999; **22**:818-822
- 165.** Lloyd S, Hayden MJ, Sakai Y, et al. Differential in vitro hepatotoxicity of troglitazone and rosiglitazone among cryopreserved human hepatocytes from 37 donors. *Chem Biol Interact* 2002; **142**(1-2):57
- 166.** Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, et al. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med* 2000; **132**(2): 121-4
- 167.** Prescribing information for pioglitazone. Takeda Pharmaceuticals, 2000. Prescribing information for Rosiglitazone. Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, 2001
- 168.** Yolbaş S: Yeni Tanı Tip2DM Hastalarında Rosiglitazonun Enflamasyon Belirteçleri ve İnsülin Direnci Üzerine Etkisi' T.C Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları tezi Dr.Servet Yolbaş İstanbul-2007

EKLER

EK-1: Etik kurul onay
formu

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU

SAYI :2007/045
KONU :Kurul Kararı

06/09/2007

İLGİLİ MAKAMA

Fakülte Etik Kurulumuzun 06.09.2007 tarih ve 2007/9-1 nolu karar sureti aşağıda sunulmuştur.

Prof.Dr. M. Fatih KARAAŞLAN
BAŞKAN

KARAR 2:

Arş.Gör.Dr. Çağatay ÇITIRIK tarafından 06.09.2007 tarihinde Kurulumuza sunulan " Non-Diabetik Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Yapan Hastalarda Altı Ay Süreyle Rosiglitazone Kullanımının kt/V ve PET Üzerine Etkisi " başlıklı çalışmanın yapılması kabul edilmiştir.