



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

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA EGZERSİZE KARŞI GELİŞEN BÖBREK DIŞI POTASYUM HOMEOSTAZ MEKANİZMALARI

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Murat TUNCER

Antalya, 1998



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

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA EGZERSİZE KARŞI GELİŞEN BÖBREK DIŞI POTASYUM HOMEOSTAZ MEKANİZMALARI

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Dr. Murat TUNCER

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Gültekin SÜLEYMANLAR

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

Antalya, 1998

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar'a, çalışma aşamasındaki yardımlarından dolayı değerli hocam Doç. Dr. F. Fevzi Ersoy'a, efor testi sorumlusu Hüseyin Dirlik'e, SAPD hemşireleri adına Sadife Özcan'a, yetişmemde emeği geçen diğer tüm hocalarım adına Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülşen Yakupoğlu'na teşekkürü borç bilirim.

Dr. Murat Tuncer

ANTALYA-1998

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	3
Böbrek dışı potasyum homeostazı	4
Renal potasyum homeostazı.....	10
Hiperkalemi nedenleri	13
Böbrek yetmezliği	14
Egzersiz	24
Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)	27
MATERYAL METOD	28
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
BULGULAR	32
TARTIŞMA	47
ÖZET	55
KAYNAKLAR	57

GİRİŞ

Potasyum, hücre hacminin idamesi, hücre içi pH'nın kontrolü, hücre enzim fonksiyonlarının düzenlenmesi, DNA, protein sentezi ve hücre büyümesinin düzenlenmesi gibi önemli görevleri olan temel hücre içi katyonudur (1). Sağlıklı insanlarda plazma potasyum konsantrasyonu 3.5-5 mEq/L arasında dar bir limitte sabit tutulur. Toplam vücut potasyumunun % 98'i hücre içinde ve özellikle de kaslarda bulunur.

Akut potasyum dengesizliklerinin düzenlenmesinde öncelikle insülin, katekolaminler, aldosteron, plazma tonisitesi ve asid-baz dengesi gibi faktörler rol alır (2). Diyetle alınan potasyumun % 90'ının atılımını sağlayan böbrekler ise kronik potasyum dengesinin sağlanmasında en önemli rolü oynayan organlardır (3).

Serum potasyum konsantrasyonunun ne kadar kritik bir öneme sahip olduğu 1839'da deney hayvanlarına hızlı bir şekilde potasyum tuzlarının verilmesi ile kalp üzerindeki toksik ve öldürücü etkisinin gösterilmesi ile kanıtlanmıştır (4). Hiperkalemi böbrek yetmezliğinin ileri aşamalarında ortaya çıkar. Hiperkaleminin birçok nedeninden bir diğeri de egzersiz ile kaslardan hücre dışı sıvıya potasyum geçiştir (5).

Kronik böbrek yetmezliği tedavisinde tüm dünyada iki temel dializ yöntemi uygulanmaktadır: Hemodializ ve periton dializi. Sürekli ayaktan periton dializi (SAPD) tüm dünyada periton dializi yöntemleri arasında en çok tercih edilen ve ülkemizde de 1981 yılından bu yana uygulanmakta olan bir dializ yöntemidir (6). 1996 yılı Türk Nefroloji derneği verilerine göre ülkemizde 1124 hastaya SAPD yapılmaktadır (7).

Sağlıklı insanlar ve hemodiyaliz hastalarında egzersize bağlı gelişen hiperkalemiye karşı vücut potasyum homeostaz mekanizmaları çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Dünyada en sık kullanılan dializ yöntemlerinden biri olan SAPD hastalarında ise bu tür bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, SAPD hastalarında egzersize bağlı gelişen hiperkalemiye karşı homeostaz mekanizmalarını ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

Potasyum:

Potasyum temel hücre içi katyonudur. Plazma potasyum konsantrasyonu 3.5-5.5 mEq/L limitlerinde sabit tutulur. Hiperkalemi (> 5 mEq/L) veya hipokalemi (< 3.5 mEq/L) gelişmesi böbreklerden potasyum atılımındaki veya hücre içi ve hücre dışı alanlar arasında potasyum değişimindeki bozukluklardan kaynaklanır.

Vücut potasyum dağılımı:

Sağlıklı bir insanda vücut potasyum miktarı her bir kilogram başına 50 mEq veya 70 kilogramlık normal bir insan baz alınırsa toplam 3500 mEq'dır. Hücre içi potasyum konsantrasyonu açısından kadın ve erkekler arasında fark yoktur (8). Potasyumun % 98'i hücre içinde, özellikle de kaslardadır. Hücre içi potasyum konsantrasyonu 140-150 mEq/L'dir. Hücre içi ve dışı potasyum konsantrasyonları arasındaki fark Na-K ATPase pompası tarafından düzenlenir ve bu dağılım hidrojen iyonu dengesi, plazma tonisitesi, plazma insülin, aldosteron ve epinefrin konsantrasyonları gibi faktörlerden etkilenir.

Normal bir diyetle günlük ortalama 100 mEq potasyum alınır ve bunun büyük bir kısmı gastrointestinal sistemden emilir. Potasyum vücuttan böbrek veya böbrek dışı (gastrointestinal sistem ve deri) yollarla atılır. Aşırı terleme veya deri bütünlüğünde bir bozukluk görüldüğü durumlar dışında deri yoluyla potasyum kaybı önemsenecek kadar azdır. Günde 10 mEq kadar potasyum dışkı ile atılır (9). Kolon epitel hücreleri aktif olarak potasyum sekrete eder ve

bu hücrelerden potasyum sekresyonu renal potasyum sekresyonunu etkileyen bazı faktörlerden etkilenir (10).

Böbrekler kronik potasyum dengesinden sorumlu organlardır. Akut potasyum homeostazından ise böbrek dışı faktörler sorumludur.

Böbrek dışı potasyum homeostazi:

Kaslar ve karaciğer başta olmak üzere böbrek dışı dokular akut potasyum homeostazında önemli rol oynarlar (11). Böbrek dışı potasyum homeostazının düzenlenmesinde etkili olan dört önemli faktör:

- 1- Hormonlar (İnsülin, katekolaminler, aldosteron),
- 2- Asid- baz dengesi,
- 3- Plazma tonisitesi,
- 4- Plazma potasyum konsantrasyonudur.

Normal koşullarda, hücre içi ve hücre dışı sıvı bölgeleri arasındaki potasyum değişimi yukarıdaki hormonlarca düzenlenirken, patofizyolojik durumlarda asid-baz dengesi bozuklukları ve plazma tonisitesi gibi faktörler plazma potasyum konsantrasyonu üzerinde etkili olabilir (12).

Hormonlar:

İnsülin:

İnsülin, glukoz metabolizması üzerindeki etkisinden bağımsız olarak iskelet ve kalp kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde potasyum alımını artırır. İnsülin hücre içine potasyum geçişini Na-K ATPase enzimini aktive ederek gerçekleştirir.

İn vitro çalışmalarda, potasyumun pankreastan direk olarak insülin salınımını uyardığı gösterilmiştir (13,14). Pankreatektomi yapılan köpeklere potasyum klorür infüzyonu yapıldığında ölümle sonuçlanan toksik kalp etkileri gözlenmiştir. Bu hayvanlara potasyum klorür ile birlikte eksojen iv insülin verildiğinde plazma potasyum seviyeleri normal sınırlarda kalmıştır (15). Bir çalışmada 0.1 u/kg dozunda iv insülin verilimi ile hastalarda 50. dakikada serum potasyum seviyelerinde % 27.5'lük düşüş saptanmış, aynı dozun sc veya im verilimi ile serum potasyum seviyelerinde herhangi bir fark görülmemiştir (16).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda da bazal insülin sekresyonunun potasyum homeostazındaki rolü gösterilmiştir. Hipotalamik büyüme hormonu inhibe edici faktör olan somatostatin pankreas beta hücrelerini direk etkileyip erken ve geç insülin salınım fazlarını baskılayarak bazal plazma insülin seviyelerini düşürür (17). Bazal endojen insülin sekresyonunu baskılamak için somatostatin verildiğinde plazma potasyum konsantrasyonunun 0.5-0.7 mEq/L yükseldiği ve bu etkinin renal potasyum atılımındaki değişikliklerden bağımsız olduğu gösterilmiştir (18).

Katekolaminler:

De Fronzo, Rosa ve Brown'ın çalışmaları ile sempatik sinir sistemi ve katekolaminlerin, insanlardaki böbrek dışı potasyum homeostazındaki rolleri gösterilmiştir (19,20,21,22).

Epinefrinin hipokalemi yapıcı etkisi D'Silva'nın 1934'de kediler üzerinde yaptığı bir araştırma ile gösterilmiştir (23). Epinefrinin hipokalemik etkisi norepinefrinden daha kuvvetlidir ve pankreatektomize, insülin yetmezliği olan ve nefrektomize hayvanlarda hipokalemik etkinin insülin, aldosteron ve potasyumun renal atılımından bağımsız olduğu gösterilmiştir (20,23,24,25,26).

Epinefrin kaslar ve karaciğerde hücrel potasyum alımını beta-2 reseptörleri uyararak artırır ve bu etkisi propranolol tarafından tamamen engellenir (27). Böbrek dışı dokularca potasyum alımını beta-2 agonistler tarafından uyarılırken, beta-1 agonistlerin bu olayda rolü yoktur (28,29). Bu nedenle idrar miktarı yok denilecek kadar azalmış KBY hastalarında propranolol gibi beta-2 blokajı yapan ilaçlar hiperkalemiye yol açabilir, bunun yerine metoprolol gibi beta-1 selektif blokerler daha güvenle kullanılabilirler (30,31). Alfa adrenerjik agonistler ise böbrek dışı potasyum toleransını bozarlar (30).

Potasyum klorür, epinefrin ile birlikte infüze edildiğinde plazma potasyum konsantrasyonundaki yükselmenin belirgin derecede azaldığı gözlenir. Potasyum klorür, epinefrin ve bir nonspesifik beta-1 ve beta-2 antagonisti olan propranolol birlikte verildiğinde ise propranololün epinefrinin böbrek dışı potasyum homeostazındaki olumlu etkisini tamamen engellediği gözlenmiştir.

Beta-2 blokajı yapan ilaçların böbrek dışı potasyum toleransını bozup hiperkalemi yapıcı etkisi diabet (32,33) ve üremide (11,29) belirginleşir. Bu ilaçların böbrek dışı potasyum metabolizması üzerine etkisi plazma aldosteron seviyelerindeki değişikliklerden bağımsızdır. İnsülin ve/veya aldosteron sekresyon ve/veya fonksiyon bozukluğunun epinefrin eksikliği ile

birlikte bulunması böbrek dışı potasyum metabolizmasındaki dengesizliği artırır (34). Klinik olarak bu durum en sık otonomik nöropati (epinefrin ve sempatetik sinir sistemi bozukluğu) ve hiporeninemik hipoaldosteronizm gösteren Tip I diabetes mellituslu hastalarda görülür.

Üremik hastalarda da böbrek dışı potasyum homeostazı bozuklukları gözlenebilir (35,36,37,38,39). Üremik hayvan modellerinde ekstrarenal potasyum metabolizmasındaki bozukluğun iskelet kaslarında Na-K ATPase aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (40).

Katekolaminlerin iskelet kaslarının kasılma performanslarını pozitif yönde etkileyip, potasyumun hücre içine alınmasını sağlayıcı etkisi sarcolemmadaki aktif elektrojenik Na-K transportunu uyarmasına bağlıdır (41).

Aldosteron:

Aldosteron sekresyonunu temel olarak dört faktör düzenler:

- 1- Renin-anjiotensin sistemi
- 2- ACTH
- 3- Plazma sodyum konsantrasyonu
- 4- Plazma potasyum konsantrasyonu

Potasyum adrenal korteksi direk olarak uyararak aldosteron sekresyonunu artırır. Serum potasyumundaki 0.5-1.5 mEq/L'lik artışlar aldosteron seviyelerinde anlamlı yükselmelere neden olur (42,43). Aldosteron'un distal nefronda potasyum atılımına pozitif etkisi kanıtlanmıştır. Mineralokortikoidler, kolon epitel hücrelerini de etkileyerek potasyum sekresyonunu artırır (44,45). Yapılan birçok çalışmada, aldosteronun böbrek dışı hücrel potasyum alımını artırdığı saptanmıştır.

Mulkerrin ve ark. yaptığı bir çalışmada, yaşlılarda plazma aldosteron seviyelerinin relatif olarak azaldığı ve hiperkalemiye karşı aldosteron sekresyon cevabında bozulma olduğu gösterilmiştir (46). Yaşlılar plazma renin aktivitesinde azalma ve aldosteron seviyelerinde düşüklük ve distal renal tübüler disfonksiyon gelişmesi nedeniyle hiperkalemi gelişimine daha yatkındır (47).

Hipoaldosteronizmlı hastalarda, mineralokortikoid veriliminin idrar ve gayta yoluyla potasyum atılımına yol açmadan hiperkalemiyi düzelttiği gösterilmiştir (48). Hemodiyaliz tedavisi altındaki anürik hastalarda da mineralokortikoidlerle hiperkalemi tedavi edilmiştir (49).

Hipertonisite:

Hücre içi ve hücre dışı bölgeler arası potasyum dağılımı plazma tonisitesinden etkilenir. Plazma glukoz konsantrasyonu arttığında hücre içinden hücre dışına su ve potasyum geçişi olur (50). Sağlıklı insanlarda bu olay insülinin hücrel potasyum alınımını artırıcı etkisiyle dengelenir. Kontrol dışı diabetiklerde ise hiperglisemi (hipertonisite) ve insülinopeninin birarada olması durumunda yaşamı tehdit edici boyutta hiperkalemi gelişebilir.

Asit-baz dengesi:

Vücudun asit-baz dengesinin korunması böbrek dışı ve renal potasyum homeostazının sağlanmasında çok önemlidir. Metabolik asidoz iki mekanizma ile hiperkalemiye neden olur (51):

1- Böbrek distal tübülünden potasyum sekresyonunun inhibisyonu.

2-Hidrojen iyonlarının hücre içine girişini tamponlama amacıyla potasyum iyonlarının hücre dışına çıkması.

Metabolik alkaloz ise bunun tam tersi mekanizmalarla hipokalemiye neden olur.

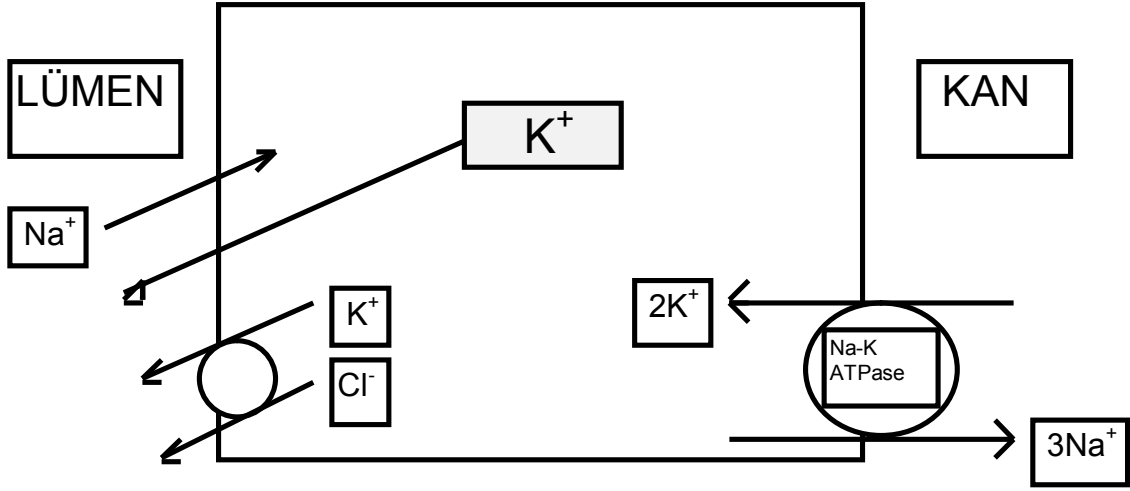
Renal Potasyum Homeostazi:

Glomerülden günde ortalama 600-700 mEq potasyum filtre olmaktadır. Bunun % 60-70'i proksimal tübülde (özellikle düz kısmında), % 20-30'u Henle kulbunda (özellikle çıkan kalın kolunda) reabsorbe olup, ancak % 10'u distal tübüle ulaşabilmektedir. Osmotik diürezin görüldüğü haller dışında filtre edilen potasyum yükü ve proksimal tübüldeki potasyum reabsorbsiyonundaki değişikliklerin potasyum homeostazına katkısı yoktur.

Renal potasyum homeostazından temel olarak distal nefron bölümleri sorumludur. Tübül sıvıya potasyum sekresyonu temel olarak distal nefron bölümlerinde (distal tübülün son kısmı ve toplayıcı tübülün ilk kısmı) principal hücrelerde gerçekleşir. Distal nefronda potasyum reabsorbsiyonu ise kortikal ve medüller toplayıcı tübül ve toplayıcı kanal intercalated hücrelerinde olur. Principal hücrelerde potasyum sekresyonu için Na-K ATPase, intercalated hücrelerde potasyum reabsorbsiyonu için H-K ATPase enzimlerine ihtiyaç duyulur.

Principal hücrelerin luminal (apikal) membranlarında oluşan - 50mV'luk elektronegatif şarj aktif sodyum reabsorbsiyonu ile sağlanır ve potasyum sekresyonuna yol açar. Aynı hücrelerin peritübüler (basolateral) membranlarında ise aktif Na-K ATPase pompası bulunur ve bu pompa ile kapillerlerdeki kandan hücre içine 2 potasyum iyonu alınırken, kana 3 sodyum iyonu verilir (51,52).

Şekil 1. Principal hücrelerden potasyum sekresyonu



Potasyum atılımını etkileyen faktörler:

- 1- Adrenal steroidler, vazopressin,
- 2- Dışarıdan potasyum alınımı,
- 3- Plazma potasyum konsantrasyonu,
- 4- Asid-baz metabolizması,
- 5- Distal idrar akım hızı ve sodyum alınımıdır.

Aldosteron basolateral membranda Na-K ATPase aktivitesini, apikal membranda potasyum permeabilitesini ve sodyum reabsorbsiyonunu artırarak potasyum sekresyonuna neden olur (53). Arjinin vazopressin distal nefronda potasyum sekresyonunu artırır fakat bu etkisinin klinik önemi açık değildir.

Na-K ATPase pompası çevre kapillerlerdeki potasyum konsantrasyonlarına duyarlıdır. Hiperkalemi potasyum sekresyonunu uyarırken, hipokalemi baskılar (54). Perfüzyon çalışmalarında, potasyum sekresyonunun plazma potasyum konsantrasyonundaki 6 mEq/L'ye kadar olan yükselmelerinde lineer bir artış gösterdiği, bu seviyeden sonra ise bir plato çizdiği gösterilmiştir (55). Plazma potasyum konsantrasyonunda bu seviyeden sonraki artışlar

kaliüretik etkilerini plazma aldosteron seviyelerindeki artışlar ve distal nefrona proksimal tübül ve Henle kulbundan artmış su ve sodyum gelişi ile gösterirler (56).

Na-K ATPase aktivitesi asit-baz dengesindeki değişikliklere de duyarlıdır. Potasyum sekresyonunu metabolik asidoz baskılarken, metabolik alkaloz artırır (52,57).

Distal nefronda potasyum sekresyonunun artmasına yol açan diğer faktörler artmış idrar akımı ve tübülün bu bölümüne ulaşan yüksek konsantrasyonda sodyumdur. Sodyum konsantrasyonu 35 mEq/L'nin altına düştüğünde potasyum sekresyonu baskılanır (58).

Potasyum sekresyonunun %10-15'i primer olarak klorid geçişini sağlayan ve lümendeki negatif transepitelyal voltaj tarafından uyarılan paraselüler (hücreler arası) yolla gerçekleşir (59).

Glukokortikoid verilimi de artmış idrar akımı ve distal nefron bölümlerine yüksek konsantrasyonda sodyum ulaşmasına neden olarak dolaylı yoldan potasyum sekresyonunu uyarır. Beta adrenerjik agonistler distal nefronda potasyum sekresyonunu önlerken, antagonistler artırır (60). Epinefrin kortikal toplayıcı kanalda potasyum sekresyonunu engellemesine rağmen, böbrek dışı dokularda hücre içine potasyum çekici etkisi daha baskın olduğu için plazma potasyum konsantrasyonunda düşmeye neden olur (61).

Distal nefronda potasyum reabsorpsiyonu intercalated hücrelerin membranındaki H-K ATPase pompası yardımıyla olur. Basolateral membrandan potasyumun kana geçiş mekanizması ise açık değildir. İnsülin muhtemelen intercalated hücrelerin H-K ATPase aktivitesini artırarak, renal potasyum reabsorpsiyonunu artırır (62).

Hiperkalemi Nedenleri:

Plazma potasyum konsantrasyonunun 5 mEq/L'den yüksek olmasına hiperkalemi denir.

Hiperkalemi 4 faktöre bağlı olarak gelişebilir (1):

- 1- Azalmış renin üretimi.
- 2- Normal renin sekresyonuna rağmen azalmış aldosteron üretimi.
- 3- Renal tübüler sekretuar bozukluklar.
- 4- Potasyumun hücre içi ve dışı sıvı bölgeleri arasında anormal dağılımı.

Tablo 1. HİPERKALEMİ NEDENLERİ

1. Metabolik Asidoz
 2. Artmış potasyum alımı
 - Eksojen (diyet, tuz, düşük sodyumlu diyet, ilaçlar)
 - Endojen (hemoliz, gastrointestinal kanama, katabolik durumlar, tümör lizis)
 3. Sodyumun distal nefrona yetersiz gidişi ve azalmış distal tübüler akım
 4. Böbrek yetmezliği
 - Akut (özellikle tübülointertisiyel hastalık)
 - Kronik (GFR<15-20ml/dk)
 5. Bozulmuş renin-aldosteron aksı
 - Addison hastalığı
 - Adrenal enzim yetmezlikleri (21 hidroksilaz, 11 hidroksilaz, kortikosteron metil oksidaz)
 - Primer hipoaldosteronizm
 - Hiporeninemik hipoaldosteronizm
 - Anjiotensin yetmezliği veya insensitivitesi
 - İlaça bağlı (heparin, beta-blokerler, protaglandin inhibitörleri, ACE inhibitörleri, pentamidin)
 6. Renal tübüldeki primer potasyum sekresyon bozukluğu
 - Orak hücreli anemi
 - SLE
 - Postrenal transplantasyon
 - Obstrüktif üropati
 - Tübülointertisiyel renal hastalıklar
 - Psödohipoaldosteronizm
 - Hiperkalemik distal renal tübüler asidoz
 7. Tübüler sekresyonun inhibisyonu
 - Spironolakton, Triamteren, Amilorid, Dijital, Siklosporin, Lityum
 8. Anormal potasyum dağılımı
 - Metabolik asidoz
 - İnsülin yetmezliği
 - Hipertonisite (hiperglisemi)
 - Aldosteron yetmezliği
 - Beta-adrenerjik antagonistler
 - Alfa-adrenerjik agonistler
 - Egzersiz
 - Periyodik hiperkalemik paraliz
 - Suksinil kolin, dijital, arjinin hidroklorid, lizin hidroklorid
 9. Laboratuvar hatası
 10. Psödohiperkalemi (in vitro hemoliz, trombositoz, lökositoz, ailesel)
-

Böbrek Yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliğinin ileri aşamalarına kadar plazma potasyum konsantrasyonları normal limitlerde tutulur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ancak 15 ml/dk'nın altına indiğinde hiperkalemi görülür (63,64). Potasyum dengesinin GFR'deki düşmeye rağmen korunması, böbrek yetmezliğinde serum potasyum konsantrasyonunu düzenleyici adaptif mekanizmaların olduğunun bir göstergesidir.

İdrar potasyumunun büyük bir kısmını glomerüler filtratla gelen potasyum değil, tübüler sekresyonla atılan potasyum oluşturur. Böbrek yetmezliğindeki adaptif mekanizma da filtre edilen potasyumun tübüler reabsorpsiyonunu azaltmaktan çok potasyumun tübüler sekresyonunu artırmaya dayanır.

a)- Artmış potasyum atılımı:

Yetmezlikteki böbrekten potasyum atılımı konusundaki bilgilerin çoğu hayvan deneylerine dayanır. Bir çalışmada köpeklerde böbreklerden biri alındığında sağlam kalan böbrekte her bir nefron başına potasyum atılımının ilk 24 saatte 4 kat, 7 gün içinde 6 kat arttığı saptanmıştır (65). İlk hafta sonunda potasyum atılımı, her iki böbrekte sağlam olduğundaki potasyum atılımı değerinin % 87'sine ulaşmıştır. İlk 24 saatte serum potasyumu 0.8 mEq/L yükselmiş, 7. günde ise normale dönmüştür. Yüksek dozlarda 9- α -fluorohydrocortisone verilen ve adrenalectomi yapıp DOCA verilen köpeklerdeki çalışmalarda mineralokortikoidlerin adaptasyonda önemi olmadığı saptanmıştır. Espinel'in fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada nefrektomi sonrası düşük veya yüksek tuz alımının adaptasyonu etkilemediği yani distal nefrona gelen sodyum miktarının önemi olmadığı gösterilmiştir (66). $\frac{3}{4}$ nefrektomi yapılan farelerde idrar potasyum atılımının ayarlanmasında temel görevin toplayıcı

kanallarda olduğu saptanmıştır (67). Yine farelerde yapılan çalışmalarda, böbrek yetmezliğinde potasyum sekresyonu artışı ile kendini gösteren renal adaptasyonun artmış potasyum yüküne sekonder Na-K ATPase enzim aktivitesindeki artışa bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir (68,69). Finkelstein ve Hayslett ise yaptıkları bir çalışmada artmış Na-K ATPase aktivitesi gösteren hücrelerin temel olarak medullada olduğunu göstermişlerdir (70).

Yukarıda sayılan hayvan deneylerindeki bulguların insanlardaki böbrek yetmezliğinde de geçerli olup olmadığı henüz aydınlatılamamıştır. Subtotal nefrektomi modeli ile insan kronik renal yetmezliği arasında belirgin farklılıklar mevcuttur.

b)- Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi:

Literatürdeki çalışmalarda ağırlıkla aldosteronun kronik böbrek yetmezliğindeki adaptif olayda önemli bir role sahip olmadığı belirtilmektedir . Bununla birlikte bir çalışmada spironolakton verilimi sonrası hafif renal yetmezliği olanlarda potasyum sekresyonunun azalması (71) ve böbrek yetmezliği ile birlikte hipoaldosteronizm bulunan vakalarda sebat eden hiperkalemi görülmesi (72), hiperkalemiden korunmak için aldosteron seviyelerinin normal olması gerektiğini düşündürmektedir. Sugarman ve Brown'ın yaptığı bir çalışmada ise potasyum yükünün geliştiği ilk bir kaç saat içinde aldosteronun böbrek dışı potasyum toleransının sağlanmasında önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (73). Oral yoldan potasyum verilen hemodiyaliz hastalarında, infüzyonla DOCA verilmesini takiben plazma potasyum seviyelerinin azaldığı, oral spironolakton verilimini takiben de arttığı gösterilmiştir.

Schrier aldosteron sekresyon hızının tuz alımı yeterli olduğunda normal, tuz alımı kısıtlandığında ise artmış olduğunu göstermiştir (71). Plazma aldosteron konsantrasyonunun ise plazma renin aktivitesi (PRA) ve serum potasyum konsantrasyonları normal limitlerde kaldığı

sürece normal olduğu saptanmıştır. Serum potasyumu yükseldiğinde ve/veya PRA azaldığında plazma aldosteron seviyeleri artmaktadır.

c)- Potasyumun gastrointestinal yolla atılımı:

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında kolon yoluyla potasyum atılımı artmıştır. GFR'si 5 ml'dk'dan az olanlarda günlük alınımın % 34'ü, GFR'si 10-30 ml/dk olanlarda günlük alınımın % 18'i kolon yoluyla atılmaktadır (74,75).

Gayta ile artmış oranda potasyum atılımından birkaç faktör sorumlu tutulmaktadır. Fekal potasyum atılımı ve gayta ağırlığı arasında ilişki bulunması, azalmış barsak su reabsorbsiyonuna bağlı olarak potasyum reabsorbsiyonunun da azaldığını düşündürmektedir (74). Üremik gayta dializatında Na/K oranının azalmış bulunması (76) ve aldosteronun kolonda potasyum sekresyonunu uyarması (77,78), yüksek gayta potasyumundan hiperaldosteronizmin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında oral yoldan potasyum yüklenmesini takiben DOCA ve spironolakton verilimini takiben plazma potasyum seviyelerinde birbirine zıt değişiklikler görülmesine rağmen gayta ile atılan potasyum miktarlarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (73). Bu hipotez tartışmaya açıktır.

d)- Potasyum yüklenmesine hücresel cevap:

Normal insanlara yüksek miktarda potasyum verildiğinde, bu potasyum önce hücreler tarafından alınır daha sonra da böbrekler tarafından atılır. Hayvan deneylerinde yüksek potasyum alınımının, hücresel potasyum tutulumunu artırdığı ve bu yolla plazma potasyum konsantrasyonundaki yükselmelerin engellendiği gösterilmiştir (79).

Nefrektomi yapılmış hayvanlarda (69,70) ve üremik insanlarda (39,69) ise böbrek yetmezliğinde hücresel potasyum toleransının artmadığı aksine azaldığı gösterilmiştir.

e)- Böbrek hastalığında vücut potasyum depoları:

Böbreğin yeterli miktarda potasyum atamaması vücut potasyum depolarında artışa neden olabilir. Diğer taraftan böbrek yetmezliğindeki ciddi diyet kısıtlamaları, iştah azalması, bulantı, kusma ve ishal, kilo kaybı, malnütrisyon ve vücut potasyum depolarında azalmaya neden olabilir.

Potasyum depolarının durumunun gösterilmesi oldukça zor bir iştir. Üremik hastalarda vücut potasyumunda azalma 3 durumda gerçekleşebilir:

1- Potasyum azlığı: Hücresel potasyum kaybını simgeler ve potasyum replasmanı ile düzeltilebilir.

2- Potasyum yokluğu: Çeşitli metabolik faktörlere bağlı olarak hücrenin normal potasyum miktarını koruma yeteneğinin kaybolduğunu, hücresel potasyum depolarının azalmasını simgeler ve potasyum replasmanına cevap vermez.

3- Yalancı yokluk (Pseudo-depletion): Total kas kitlesinde azalmayı simgeler. Hücresel potasyum depoları normaldir ve potasyum replasmanı total vücut potasyum miktarını normale çeviremez (80).

Son dönem böbrek yetmezliğinde bulantı, kusma ve steroid tedavisi (81), düşük potasyumlu diyetle birlikte düşük potasyumlu hemodializ (82) hipokalemiye neden olabilir. Kırmızı ve beyaz kan hücrelerindeki düşük potasyum miktarları da üremik serumda toksik moleküllerin birikimine bağlı olarak membrandaki Na-K ATPase aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (83,84,85). Aynı faktörler kas hücrelerinde de transmembran potansiyel farkını düşürerek hücrel potasyum miktarının azalmasına yol açabilir (86). Hemodiyaliz diyetle alınan potasyum miktarında kısıtlamayı gidererek ve hücrel potasyum alınımını kolaylaştırarak, hücrel potasyum depolarının normale dönmesini sağlayabilir (86,87). Bir çalışmada hemodiyaliz ile eritrosit Na-K pompa aktivitesinin akut olarak normale döndüğü gösterilmiştir (88).

Yukarıda sayılan faktörlerin genellikle böbrek hastalığında birarada olması ve vücut potasyum depolarının hesaplanmasındaki teknik güçlükler literatürde kronik böbrek yetmezliğinde vücut potasyum depoları konusunda çelişkili sonuçların bulunmasına yol açmıştır. Kimi çalışmalarda böbrek yetmezliğinde vücut potasyum depoları düşük bulunurken (81,82,86), kimi çalışmalarda da normal (89,90) bulunmuştur.

f)- Renal yetmezlikte serum potasyum düzenleyici adaptif mekanizmalarla etkileşen faktörler:

1- Hücre içi- dışı potasyum dağılımındaki etkilenmeler:

a) Asit-baz bozuklukları:

Burnell ve arkadaşları total vücut potasyumundan bağımsız olarak asit-baz dengesindeki bozuklukların serum potasyum konsantrasyonunda değişikliklere yol açtığını, metabolik asidozun serum potasyum konsantrasyonunu artırırken, metabolik alkalozun düşürdüğünü ve pH'daki her 0.1'lik değişikliğin ters yönde serum potasyumuna 0.6 mEq/L olarak yansıdığını göstermişlerdir (91). Metabolik asidoz gelişimine yatkın olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda da aynı olay görülür (92) ve asidozun düzeltilmesi yüksek serum potasyum konsantrasyonunu normale çevirir (93,94).

b) Serum hiperosmolalitesi:

Böbrek yetmezlikli diabetik hastalarda ani hiperglisemi ciddi hiperkalemiye yol açabilir (95).

2- Renal adaptasyondaki etkilenmeler:

a) Katekolaminler:

Normal bireylerde beta adrenerjik uyarı serum potasyumunu düşürürken alfa adrenerjik uyarı artırır. Bir alfa-beta agonisti olan epinefrin normal bireylerde hipokalemiye neden olurken, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda bu etkiyi gösteremez. Allon ve Shanklin kronik böbrek yetmezliğinde epinefrin etkisine karşı gelişen rezistansın nedenini araştırmışlar ve bunun alfa adrenerjik uyarıya karşı artmış hiperkalemik cevaba bağlı olduğunu göstermişlerdir (96).

b) Aldosteron:

Daha önce de anlatıldığı gibi artmış aldosteron sekresyonunun kronik böbrek yetmezliğinde potasyum homeostazının sağlanmasında adaptasyonun bir parçası olduğuna dair literatürde görüş birliği yoktur. Bununla birlikte kronik böbrek yetmezlikli hastalarda normal potasyum seviyelerinin sağlanmasında plazma aldosteron seviyesinin normal olması gerektiği gösterilmiştir.

Hiporeninematik hipoaldosteronizm genellikle 50 yaşından büyük, diabetik ve orta derecede renal yetmezliği olan hastalarda hiperkalemi, tuz kaybı ve idrar asidifikasyonunda bozuklukla kendini göstermektedir (97,100). Mineralokortikoid replasmanı ile kaliürezisin artması ve plazma potasyum konsantrasyonunun normale dönmesi, hiperkaleminin aldosteron sekresyonunda bir bozukluğa bağlı geliştiğini düşündürmüştür.

Hipoaldosteronizmin nedeni olarak birçok faktör suçlanmıştır. Serum potasyum konsantrasyonuna karşı aldosteron sekresyon cevabındaki olası bir selektif bozukluk pek mümkün gözükmemektedir. Potasyum aldosteron sekresyonunu direk uyarmakla birlikte kronik böbrek yetmezliğinde ACTH'ye (97,101), anjiyotensin II'ye (102), katekolaminlere (97,98) ve tuzsuz diyeteye (95,97,99,101) karşı aldosteron cevabında azalma gösterilmiştir.

Bayard ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada postür ve sodyum alımının kronik böbrek yetmezliği hastalarında aldosteron sekresyonuna etkisi olmadığı, böbreklerin yokluğunda aldosteron sekresyonu için temel uyarıcının plazma potasyumu olduğunu belirtmişlerdir (103). Cooke ve arkadaşları da hemodiyaliz ve renal transplant alıcılarında yaptıkları çalışmalarında anefrik hastalarda plazma aldosteronunun temel düzenleyicisinin plazma potasyumu olduğunu göstermişlerdir (105).

Aldosteron biosentezinde bir bozukluk çalışmaların çoğunda görülmemiş, iki vakada görülen bozukluk ise düşük renin seviyelerinden çok yüksek renin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.

Hipoaldosteronizmin en muhtemel sebebi olarak azalmış serum renin seviyeleri görülmektedir. Anefrik hastalarda plazma renin aktiviteleri ve plazma aldosteron seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşük bulunmuştur (104). Hipoaldosteronizmi olan hastalarda ayakta durma, katekolamin infüzyonu, furosemid verilimi ve tuzdan fakir diyeteye karşı plazma renin seviyelerindeki cevap azalmış veya kaybolmuştur.

Hiporenineminin sebebi de açık değildir. Hiperkalemi renin sekresyonunun hafif bir baskılayıcısı olmakla birlikte, hiperkaleminin düzeltilmesine rağmen plazma renin seviyesinin yükselmemesi hiporeninemide önemli bir rol oynamadığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda diabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliğinde prorenin seviyelerinin arttığı ve prorenin'in renine defektif transformasyonunun hiporeninemik hipoaldosteronizmin ilk bulgusu olabileceği gösterilmiştir (106). Hiporeninemi Oh ve arkadaşları tarafından da artmış ekstraselüler volüme karşı renin salınımindaki fizyolojik azalmayla açıklanmıştır (101).

b) İnsülin:

Serum potasyumundaki artışlar pankreastan insülin salınımını uyarır (107,108). İnsülin de hücre içine potasyum girişini artırır (109). Fadda ve arkadaşları kronik böbrek yetmezliği oluşturulmuş farelerde yaptıkları çalışmalarında KBY'de serum potasyum artışı ile görülen insülin sekresyon hızının azalmış olduğunu ve bu olayında yüksek PTH seviyelerine bağlı olabileceğini göstermişlerdir. Araştırmacılar normal, KBY'li ve KBY+paratiroidektomili farelere potasyum klorür vermiş ve serum potasyum artışına karşı insülin sekresyonunun normal ve KBY+paratiroidektomili farelerde, KBY'li farelere oranla anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bunu da KBY'li farelerde pankreatik islet hücrelerinde diğer gruplara oranla anlamlı şekilde yüksek bulunan kalsiyum miktarına bağlamışlardır. KBY'li farelere verapamil verildiğinde ise insülin sekresyonu anlamlı şekilde artmıştır. Tüm bu bulgulara dayanarak KBY'deki insülin sekresyon defektinin kronik olarak artmış PTH seviyelerine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (110).

Goecke ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise $\frac{3}{4}$ nefrektomi ile KBY geliştirilen farelere potasyum ile birlikte oral glukoz verildiğinde hücre içine potasyum geçişinin arttığı, somatostatin ile endojen insülin sekresyonu baskılandığında ise plazma potasyum seviyelerinin anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Aynı farelerin soleus kaslarında Na pompa aktivitelerine bakıldığında ise normale oranla KBY'de aktivitenin %50 oranında azalmış olduğunun görülmesine rağmen 100 mU/ml insülin verilimini takiben kaslarda normal farelere oranla daha yüksek quabain -sensitif ^{86}Rb tutulumu saptanmıştır. Araştırmacılar tüm bu bulgularla üremide insülin etkisine karşı hücre sel sensitivitenin arttığını belirtmişlerdir (111).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ise glukoz alımının endojen insülin sekresyonunu uyararak böbrek dışı potasyum dengesine katkıda bulunduğunu ve bu etkinin potasyum yüklenmesinde görülen adrenerjik uyarıdan bağımsız olduğu gösterilmiştir (112).

d) Renal tübüllerde mineralokortikoid aktivitesine karşı rezistans:

Bazı çalışmalarda, mineralokortikoid replasmanına yanıt vermeyen ve renal tübüllerde rezistansla kendini gösteren amiloidozlu ve tuz kaybettirici nefropatili hastalar tanımlanmıştır (113,114).

e) Spironolakton:

Potasyum tutucu diüretiklerin veya aldosteron antagonistlerinin kronik böbrek yetmezliğinde kullanılması renal potasyum atılımında dramatik bir azalmaya ve ciddi hiperkalemiye neden olur (115,116).

f) Artmış potasyum yükü:

Kronik böbrek yetmezliğinde azalmış renal potasyum atılımı ve azalmış böbrek dışı hüresel potasyum alınımına bağlı olarak eksojen potasyum yüküne karşı tolerans azalmıştır. Ani potasyum yüklenmeleri hiperkalemiye ve bazen de kardiyak arreste neden olabilir.

Egzersiz:

Egzersiz, yapılan işin ağırlığına bağlı olarak plazma potasyum konsantrasyonunda yükselmeye neden olur (117). Bu yükselmenin kas hücrelerinden dışarıya potasyum çıkışı ile ilgili olduğu gösterilmiştir (118). Sağlıklı insanlarda, 10-15 dakikalık aşırı yorucu bir egzersiz sonrası plazma potasyumu 6 mEq/L'yi aşar.

Wilkerson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada insanlarda treadmill testi ile egzersizin ağırlığına bağlı olarak plazma potasyumundaki lineer yükselmeyi göstermişlerdir (119). Coester ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise ağır egzersiz sonrası 10 normal denekte potasyum seviyelerinde % 60 ve fosfor seviyelerinde ise % 53 artış gözlenmiştir. Dinlenme periyodunda egzersiz öncesi seviyelere ilk inen iyon potasyum olmuştur. EKG değişiklikleri incelendiğinde özellikle 2. dakikada belirgin olmak üzere T ve P dalgası amplitüdüleri belirgin derecede artmıştır (120).

Genç erişkinler treadmill testinde maksimum iş kapasitelerinin % 40-50'sine ulaşacak kadar koştuklarında, hücre içinden dışına potasyum geçişine bağlı olarak plazma potasyum konsantrasyonu 0.5 mEq/L yükselir. Plazma potasyum konsantrasyonunda yükselme egzersiz öncesi propranolol verilimi ve insülin eksikliğinde artmış bir şekilde gözlenirken metoprolol gibi β_1 spesifik antagonistlerin verilimi sonrasında yapılan egzersizde potasyum seviyeleri aynı şekilde artar. Aralarındaki tek fark egzersiz sonrası plazma potasyumunun propranolol verilen deneklerde metoprolol verilenlere göre daha uzun süre yüksek kalmasıdır (121).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda da egzersiz çalışmaları yapıldığında propranolol ve metoprololün aynı etkileri gösterdiği saptanmıştır (29). Kronik hemodiyaliz hastalarında egzersiz toleransı bozulmuştur. Bu olayın kardiyorespiratuar sistemden mi yoksa iskelet kaslarındaki fonksiyon bozukluğuna mı bağlı olduğunu araştıran Diesel ve arkadaşları iskelet kası fonksiyon bozukluklarının hemodiyaliz hastalarında bozuk egzersiz toleransından

sorumlu olduğunu göstermişlerdir (122). Aynı şekilde renal transplant alıcılarındaki egzersiz kapasitesindeki sınırlılığın iskelet kası fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu saptanmıştır (123).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda ağır egzersizin klinik olarak ciddi seviyelerde hiperkalemiye yol açabileceği gösterilmiştir (124,125,126). Bununla birlikte bilinçli ve programlı olarak yapılan egzersizin diyaliz hastalarında yararları ile ilgili makaleler de mevcuttur. Tsai ve arkadaşları bir çalışmalarında nefesle koordineli yapılan egzersizin hemodiyaliz hastalarında iştah, fiziksel güç, barsak hareketi sıklığı, seksüel aktivite ve Karnofsky skorlarında iyileşmeler sağladığını göstermişlerdir (127).

Egzersizin kan akımına etkisi:

Egzersizin başlaması ile birlikte hareket halindeki kaslar, beyin ve kalbe kanın redistribüsyonunu sağlamak amacıyla splanknik alan da dahil olmak üzere periferik damar yataklarında vazokonstriksiyon gelişir. Bir süre sonra ise lokal faktörlerin etkisi ile bu alanlarda vazodilatasyon gelişerek kan akımı eski düzeyine geri döner (128,129).

Bruce protokolü:

Treadmill egzersiz testi halen dünyada en çok kullanılan dinamik egzersiz testidir. Treadmill protokollerinden en popüler olanı ve üzerinde en çok çalışma yapılmış olanı Bruce protokolüdür (130). Bruce protokolünün avantajı kademeli olarak hastanın iş yükünün artırılabilmesidir.

Tablo 2. BRUCE PROTOKOLÜ

DÜZEY	HIZ (mil/saat)	YÜZDE	ZAMAN (dakika)	MET	KÜMÜLATİF ZAMAN (dakika)
1	1.7	10	3	5	3
2	2.5	12	3	7	6
3	3.4	14	3	10	9
4	4.2	16	3	13	12
5	5	18	3	16	15
6	5.5	20	3		18

MET:

VO₂max bir kişinin total kas kitesinin çok büyük bir kısmı ile dinamik egzersiz yaparken kullanabileceği maksimum oksijen miktarıdır. VO₂max transport edilen ve hücreler tarafından kullanılan oksijen miktarını yansıtmaktadır. Egzersizde oksijen kullanımı kişinin otururken, istirahat halindeki oksijen gereksiniminin katları şeklinde ifade edilebilir. Metabolik ekivalan (MET) kişinin otururken, istirahat halindeki oksijen alımının ünitesidir (3.5 ml O₂/kg/dakika[ml.kg-1.dak-1] (130). Hastalarda VO₂max'un direk olarak ölçülmesinden MET değerleri yardımı ile oksijen kullanımı belirlenebilir. MET egzersiz performansının değerlendirmesinde kullanılan faktörlerden birisidir.

Sürekli ayaktan periton dializi (SAPD):

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda herhangi bir alete gerek duyulmadan, doğal bir membran yardımı ile kesintisiz olarak böbrek fonksiyonlarını yerine koyma fikri ilk olarak 1975'de Texas'da Popovich ve Moncrief tarafından ortaya atılmıştır. Bu fikirden hareketle SAPD terimi ve özellikleri 1978'de tanımlanmıştır (131).

SAPD sistemi basit olarak 0.5-3 litre periton dializ sıvısını içeren bir PVC torba, transfer seti ve Tenckhoff kateterinden oluşmaktadır. Vasküler giriş yeri problemi olanlarda, hemodiyaliz seansları arasında aşırı kilo alanlarda, ciddi anemisi ve hipertansiyonu olanlarda, transplant adayı olanlarda, diabetiklerde, iskemik kalp hastalığı olanlarda, kardiyomyopati hastalarda tercih edilen bir dializ yöntemidir. Alete bağlı kalmak istemeyen ve sosyal aktivitelerinde kısıtlamaya gitmeden dializ tedavisi almak isteyenler için de iyi bir alternatiftir (132).

Peritonun karın duvarının iç yüzeyini döşeyen kısmına parietal, abdominal organları örten bölümüne de visseral periton adı verilir. Periton boşluğu mezotel adı verilen tek katlı, visseral yüzeyi villuslarla kaplı tek katlı bir epitel tabakası ile örtülüdür. Mezotel altında bağ dokusu ve kapiller ağ bulunmaktadır. Visseral peritonun arterleriçöliak, üst ve alt mezenterik arterlerden, parietal peritonun arterleri ise sirkumfleks, iliak, lumbar, interkostal ve epigastrik arterlerden kaynaklanır.

Periton membranından madde transportu diffüzyon ve konveksiyon yolları ile gerçekleşir. Diffüzyonda moleküllerin yer değiştirmesine yol açan kuvvet membranın iki yanındaki konsantrasyon farkıdır. Periton membranındaki porlar aracılığı ile suyun yer değiştirmesi sırasında özellikle sodyum gibi küçük moleküller de yer değiştirirler. Konveksiyon denilen bu tür madde alışverişinde yer değiştiren madde miktarı transporta uğrayan su miktarı ile doğru orantılı olarak değişir (133).

MATERYAL METOD

Çalışmaya övolemik, yaş ortalaması 35 ± 2.9 yıl olan (24-46), 5'i erkek 3'ü kadın 8 SAPD hastası ve yaş ortalaması 37 ± 2.7 yıl olan (29-52), 5'i erkek 3'ü kadın 8 sağlıklı kontrol alınmıştır. Vücut kitle indeksleri SAPD hastalarında ortalama 22.6 ± 0.9 ve sağlıklı kontrollerde 22.9 ± 1.1 olmak üzere benzerdir ($p=0.848$). Bir aydan uzun süredir aynı dializ programı (2 litrelik 2.27/2.27/1.36/2.27 solüsyonları ve Y tipi kateterlerle dializ) uygulanan sürekli ayaktan periton dializi (SAPD) hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Potasyum dengesi ve kardiyak performansı etkileyebilecek β veya α adrenerjik agonist veya antagonistler, anjiotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibitörü, diüretik, insülin veya digoksin kullanan hastalar ve diyabetik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilmiş ve çalışmaya dahil olmayı kabul ettiklerine dair imzaları alınmıştır. Denekler egzersiz yaptırılan SAPD hastaları (Grup 1), egzersiz yaptırılan normal kontroller (Grup 2) olarak ayrılmış, egzersiz dışı normal koşullarda incelemeleri yapılan SAPD hastaları da Grup 3 olarak kabul edilmiştir.

Çalışma Akdeniz Üniversitesi egzersiz laboratuvarında yürütülmüştür. Hastalar çalışma öncesi gece aç bırakılmıştır. Tüm hastalardaki çalışmalar sabah 08'de başlatılmıştır. Tüm hastaların antekübital venlerine kateter konulmuş ve kan örnekleri turnike kullanılmadan ve hastaların avuçlarını sıkıp açmaları engellenerek kateterden, hastalar ayakta oldukları halde alınmıştır.

Grup 1 ve Grup 2'deki hastalara Bruce protokolüne uygun olarak treadmill egzersiz testi yapılmıştır. Hastalar dayanamayacak kadar yorulduklarını söylediklerinde egzersiz testi sonlandırılmıştır.

Grup 1'deki hastalara egzersize başlamadan hemen önce 2 litrelik 2.27'lik dializ solüsyonu verilmiş ve egzersiz batına dializ solüsyonu girdikten hemen sonra dializle eşzamanlı olarak başlatılmıştır. Dışarıdan verilen dializ sıvısının batına tamamen dolduğu an dializin ve egzersizin başlangıcı olarak kabul edilmiştir. Egzersiz başlangıcında, 5. dakikasında, bitiminde, başlangıçtan 30 dakika sonra, bitimden 30 dakika sonra, başlangıçtan 60, 120 ve 240 dakika sonra kan ve periton sıvısı örnekleri alınmıştır. Y tipi kateterle her defasında 200 ml sıvı boş torbaya alınmış ve bundan 10 ml kadar örnek alındıktan sonra geri kalan periton sıvısı tekrar batına geri verilmiştir. Tüm bu periton sıvısı örneklerinde Kan Üre Nitrojeni (BUN), Kreatinin (Kre), Glukoz (Glu), Fosfor (P), Sodyum (Na), Potasyum (K), Total Protein (TP) seviyeleri çalışılmıştır. Yukarıdaki periton sıvı örnekleri ve çalışma başlangıcında, 5. dakikada, bitiminde, çalışmanın başlangıcından 30 dakika ve bitiminden 30 dakika sonra alınan kan örneklerinde plazma Ald ve İns düzeyleri çalışılmıştır. Plazma renin aktivitesi (PRA) düzeylerine ise çalışma başlangıcında, 5. dakikasında, bitiminde ve bitiminden 30 dakika sonra alınan kan örneklerinde bakılmıştır. Grup 1'e mensup hastalardaki çalışmalar 1 hafta içinde bitirilmiş ve her hastanın maksimum egzersiz zamanı (MEZ) kaydedilmiştir. Aynı hastalar egzersiz testinden bir hafta sonra tekrar çalışma için çağrılmışlardır (Grup 3).

Grup 3'deki hastalara egzersiz yaptırılmadan 2.27'lik solüsyonlarla diyaliz yaptırılmış ve dializin başlangıcında, 5. dakikasında, 1 hafta önce ulaştıkları maksimum egzersiz zamanında (MEZ), 30., 60., 120. ve 240. dakikalarında periton sıvısı ve kan örnekleri alınmıştır. Hastalardan periton sıvı örnekleri aynen Grup 1'de anlatıldığı şekilde toplanmıştır. Tüm periton sıvı örneklerinde Glu, BUN, Kre, TP, Na, K, CL, İns ve Ald seviyeleri çalışılmıştır. Çalışma öncesi, dializin 5. dakikası, her hasta için ayrı olarak kaydedilen MEZ'da ve diyalizin 30.

dakikalarında alınan kan örneklerinde de insülin, plazma aldosteron ve plazma renin aktivitesi (PRA) seviyeleri ölçülmüştür.

Grup 2'ye alınan sağlıklı hastalara da Bruce protokolüne uygun olarak egzersiz yaptırılmıştır. Hastalardan çalışma başlamadan hemen önce, çalışmanın 5. dakikasında, bitiminde ve bitimden 30 dakika sonra kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerinde K, BUN, Kre, Glu, Na, P, İns, Ald ve PRA seviyeleri değerlendirilmiştir.

Periton sıvısından ve kandan Glu, Bun, Kre, TP, Na, K, Cl, İns ve Ald ölçülmesi için alınan örnekler kırmızı kapaklı antikoagülan içermeyen tüplere alınmıştır. Kan örnekleri soğutmalı santrifüj (Sorvall GT6000B) ile +4 derecede 15 dakika 3000 rpm'de çevrilerek serumlar ayrılmıştır. Periton sıvısı ve kandan alınan örneklerdeki Glu, BUN, Kre, TP, Na, K, Cl seviyeleri alınımından sonraki 30 dakika içinde çalışılmıştır. İnsülin ve aldosteron için ayrılan alikotlar - 20 derecede saklanmıştır. Plazma renin aktivitesi ölçümü için kan örnekleri EDTA içeren buzlu tüplere alınmış ve yukarıda anlatıldığı şekilde alikotlar ayrılarak - 20 derecede saklanmıştır.

BUN, Kre, K, Na, P ve TP seviyeleri sfektrofotometrik yöntemle (Hitachi 917, Boehringer Mannheim, 1997) çalışılmıştır. PRA, Ald ve İns seviyeleri RIA yöntemiyle (DPC Gamblyer- Gamma counter), piyasada satılmakta olan kitler (sırasıyla PRA için GammaCoat® Plasma Renin Activity 125I RIA Kit, INCSTAR Corporation-Stillwater, Minnesota, U.S.A., Ald için DSL-8600 ACTIVE™ Aldosterone Coated Tube Radioimmunoassay Kit, Diagnostic System Laboratories, Inc. Corporate Headquarters, 445 Medical Center Blvd., Webster, Texas 77598-4217 USA., İns için DSL-1600 Insulin Radioimmunoassay Kit, Diagnostic System Laboratories, Inc. Corporate Headquarters, 445 Medical Center Blvd., Webster, Texas 77598-4217 USA.) kullanılarak tayin edilmiştir.

Grup1 ve 2'deki hastalarda egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve egzersizin bitiminden 30 dakika sonra kan örnekleri alınarak kan gazı ölçüm cihazında (Stat-10, Profile, Reacent pack) venöz kanda pH çalışılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri CRUNCH Sürüm 4.01 ve SPSS Sürüm 6.1 istatistik programları kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, aritmetik ortalama±standart hata olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda parametrik koşulların sağlandığı durumlarda t-testi ve ANOVA, non-parametrik koşullarda ise Mann-Whitney U testi, Wilcoxon ve Friedman testleri kullanıldı. SAPD grubunun egzersiz öncesi ve sonrası ölçülen sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırması duruma göre paired t-testi veya Wilcoxon ile yapıldı. Ayrıca bu grupta egzersiz öncesi ve sonrasında tekrarlanan seri ölçümlerin karşılaştırmasında repeated measure ANOVA kullanıldı. Bütün analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

1- Egzersiz Performansı

Maksimum efor testi süresi ve MET değerleriyle belirlenen egzersiz performansı SAPD hastalarında normal kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Maksimum egzersiz süresi SAPD hastalarında 9.37 ± 0.37 iken normal kontrollerde 10.87 ± 0.29 dakika olarak saptanmıştır ($p=0.008$). MET değeri ise SAPD hastalarında 9.98 ± 0.39 iken normal kontrollerde 12.06 ± 0.41 olarak bulunmuştur ($p=0.003$).

Kontrol grubunda 8 denekten yalnızca biri Bruce protokolüne göre Evre 4'e ulaşamazken, SAPD grubunda ise yalnızca 1 hasta Evre 4'e ulaşabilmiştir. Çalışmaya katılan tüm deneklerin egzersiz performansları Bruce protokolüne göre %75'in üzerinde bulunmuş ve normal olarak değerlendirilmiştir.

Tüm deneklere dayanamayacaklarını sözel olarak ifade edene dek egzersiz yaptırılmış, hiçbir çalışma göğüs ağrısı, başdönmesi, EKG'de ST yükselmesi veya çökmesi, klaudikasyon, hipotansiyon veya ciddi hipertansiyon nedeniyle sonlandırılmamıştır. Çalışmaya alınan deneklerin hiçbirinde ritm bozukluğu gelişmemiştir.

2- Egzersize serum potasyum cevabı

SAPD hastalarında çalışma öncesi serum potasyum seviyeleri (4.7 ± 0.29) normal kontrollerdeki değerlere oranla (3.93 ± 0.18) yüksek bulunmuştur ($p=0.047$). Tüm çalışma periyodu boyunca da yüksek olarak seyretmiştir.

Egzersizin 5. Dakikasında serum potasyum seviyelerinin SAPD hastalarında ortalama 0.41 mEq/L yükselirken (5.11 ± 0.34) normal kontrollerde 0.63 mEq/L yükseldiği (4.56 ± 0.11) saptanmıştır ($p=0.151$).

Egzersiz bitiminde ise SAPD hastalarında serum potasyum seviyelerinin bazal değerlere göre ortalama 0.15 mEq/L arttığı görülürken (4.85 ± 0.33) normal kontrollerde bu artış 0.93 mEq/L (4.86 ± 0.14) olarak bulunmuştur ($p=0.984$).

Egzersiz bitiminden 30 dakika sonra yapılan incelemelerde SAPD hastalarında serum potasyum seviyelerinin bazal değerlere oranla 0.13 mEq/L azaldığı görülürken (4.57 ± 0.37) normal kontrollerde bazal değere göre 0.05 mEq/L yüksek seyrettiği (3.98 ± 0.04) saptanmıştır ($p=0.163$).

SAPD hastalarında bazal venöz pH değerleri (7.4 ± 0.005) normal kontrollere göre (7.38 ± 0.007) hafifçe yüksek bulunmuştur ($p=0.11$). Her iki grupta egzersizle pH düzeylerinde benzer azalmalar görülmüş ($p=0.54$) ve egzersizin pH üzerindeki etkisinin her iki grupta da benzer olduğu gösterilmiştir.

3- Egzersizle periton sıvısına potasyum atılımı

SAPD hastalarının egzersiz yaptırılarak (Grup 1) ve 1 hafta sonra istirahat halinde (Grup 3) periton sıvıları incelenmiştir. Bazal periton sıvısı potasyum değerleri Grup 1 (0.94 ± 0.07) ve Grup 3'de (0.81 ± 0.05) benzer olarak bulunmuştur ($p= 0.172$).

Çalışmanın 5. dakikasında Grup 1 hastalarında periton sıvısına potasyum atılımı ortalama 0.7 mEq/L artarken (1.64 ± 0.17) Grup 3'deki artış ortalama 0.32 mEq/L (1.13 ± 0.08) olarak saptanmıştır ($p=0.002$).

Maksimum egzersiz zamanında (MEZ) alınan örneklerde Grup 1'deki periton sıvısına potasyum atılımının ilk 5 dakikaya oranla azalmakla birlikte (ortalama 0.59) yine de Grup 3'e oranla (ortalama 0.29) yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.018$).

Çalışma başlangıcından 30 dakika sonra yapılan incelemelerde ise MEZ'dan sonra periton sıvısına potasyum atılımının Grup 1'de Grup 3'e oranla belirgin derecede (sırasıyla 0.24 ve 0.45) azaldığı, 30. dakikadan 240. dakikaya kadar ise her iki grupta periton sıvısına potasyum atılımının benzer olduğu saptanmıştır.

Tüm çalışma süresince olduğu gibi çalışma başlangıcından 240 dakika sonra alınan örneklerde de egzersizle periton sıvısına potasyum atılımının (4.12 ± 0.34) istirahate oranla (3.56 ± 0.12) daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0.071$).

Egzersizle periton sıvısına BUN, kreatinin ve fosfor atılımlarının da potasyum atılımına benzer bir profil çizdiği saptanmıştır.

4- Egzersize nörohumoral cevap

SAPD hastalarında bazal PRA seviyeleri (19.87 ± 5.07) normal kontrollere oranla (0.51 ± 0.1) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.002$). Her iki grupta da egzersiz boyunca PRA seviyeleri yükselmiş, egzersiz bitiminden 30 dakika sonra alınan örneklerde ise PRA seviyelerinin SAPD hastalarında yükselmeye devam ederken (21.95 ± 5.17) normal kontrollerde azalmaya başladığı (1.07 ± 0.13) saptanmıştır.

SAPD hastaları PRA seviyeleri açısından kendi aralarında değerlendirildiğinde ise Grup 1'de çalışma bitiminde ve çalışma bitiminden 30 dakika sonra PRA seviyelerinin Grup 3'e oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0.083$ ve $p=0.087$).

SAPD hastalarında bazal serum aldosteron seviyeleri (1011.7 ± 322.8) normal kontrollere oranla (66.3 ± 8.2) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.011$). Egzersiz süresince ve egzersiz başlangıcından 30 dakika sonrasına dek her iki grupta da aldosteron seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Egzersiz bitiminden 30 dakika sonra yapılan incelemede ise aldosteron seviyelerinin SAPD hastalarında yükselmeye devam ederken (1170.7 ± 326.6) normal kontrollerde azalmaya başladığı (161.2 ± 12.3) görülmüştür ($p=0.008$).

SAPD hastaları kendi aralarında değerlendirildiğinde ise çalışma süresince ve çalışma başlangıcından 30 dakika sonra alınan örneklerde Grup 1'de aldosteron seviyelerinin artmasına karşın Grup 3'de progresif olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$).

Bazal insülin düzeyleri SAPD hastalarında (21.5 ± 3.5) normal kontrollere göre (9.5 ± 1.4) yüksek bulunmuştur ($p=0.007$). Her iki grupta da egzersizle insülin seviyelerinde azalma gözlenirken egzersizin bitmesi ile birlikte insülin seviyelerinin egzersizin başlangıcı + 30 dakikaya dek arttığı, egzersiz bitiminden 30 dakika sonra alınan örneklerde ise azalmaya başladığı saptanmıştır.

SAPD hastaları egzersiz ve istirahatte değerlendirildiklerinde ise egzersiz sonundan egzersiz başlangıcı + 30 dakikaya kadar olan artışın Grup 1'de daha belirgin olduğu görülmüştür ($p=0.087$).

Çalışma öncesi benzer bulunan serum glukoz seviyelerinin ($p=0.238$) SAPD hastalarında egzersizin başlangıcından 30. dakikaya dek normal kontrollere oranla anlamlı derecede arttığı saptanmıştır ($p<0.05$). Egzersiz sonu + 30. dakikada yapılan incelemelerde ise SAPD hastalarında serum glukoz seviyelerinin daha hızlı azalarak her iki grupta benzer düzeylere geldiği saptanmıştır ($p=0.165$).

SAPD hastalarında egzersiz ve istirahat halinde serum glukoz seviyeleri değerlendirildiğinde ise Grup 1'de MEZ ve çalışmanın başlangıcından 120 dakika sonra alınan örneklerde Grup 3'e oranla serum glukoz seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 2. DENEKLERİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

PARAMETRE	SAPD HASTALARI	NORMAL KONTROLLER	P değeri
OLGU SAYISI	8	8	
CİNSİYET (E/K)	5/3	5/3	
YAŞ (yıl)* ARALIK	35±2.9 24-46	37±2.7 29-52	0.626
AĞIRLIK* (kg)	62.7±2.8	64.6±3.1	0.669
BOY* (m)	1.66±0.01	1.68±0.01	0.396
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ*	22.6±0.9	22.9±1.1	0.848

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 3. EFOR TESTİ DEĞERLERİ

PARAMETRE	SAPD HASTALARI	NORMAL KONTROLLER	P değeri
Maksimum efor testi süresi* (dakika)	9.37±0.37	10.87±0.29	0.008
MET*	9.98±0.39	12.06±0.41	0.003

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 4. SERUM POTASYUM SEVİYELERİ

	SAPD HASTALARI	NORMAL KONTROLLER	P değeri
Egzersiz başlangıcı* (mEq/L)	4.7±0.29	3.93±0.18	0.047
Egzersiz 5. dakikası* (mEq/L)	5.11±0.34	4.56±0.11	0.151
Egzersiz sonu* (mEq/L)	4.85±0.33	4.86±0.14	0.984
Egzersiz başlangıcı+30. dakika* (mEq/L)	4.48±0.352	3.76±0.08	0.068
Egzersiz sonu+30. dakika* (mEq/L)	4.57±0.377	3.98±0.048	0.163

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 5. DENEKLERİN pH DEĞERLERİ

	SAPD HASTALARI	NORMAL KONTROLLER	P değeri
Egzersiz başlangıcı*	7.40±0.005	7.38±0.007	0.11
Egzersiz sonu*	7.28±0.041	7.30±0.009	0.54
Egzersiz sonu+30. dakika*	7.38±0.005	7.37±0.007	0.12

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 6. SAPD HASTALARINDA PERİTON SIVISINDA POTASYUM DEĞİŞİMLERİ

	EGZERSİZ	İSTİRAHAT	P değeri
Çalışmanın başlangıcı* (mEq/L)	0.94±0.07	0.81±0.05	0.172
Çalışmanın 5. dakikası* (mEq/L)	1.64±0.17	1.13±0.08	0.002
Maksimum egzersiz zamanı (MEZ)* (mEq/L)	2.23±0.29	1.42±0.11	0.018
Çalışmanın başlangıcı + 30. dakika* (mEq/L)	2.47±0.27	1.87±0.11	0.031
Çalışma başlangıcı + 60. dakika* (mEq/L)	3.03±0.32	2.40±0.12	0.032
Çalışma başlangıcı + 120. dakika* (mEq/L)	3.60±0.33	3.08±0.12	0.05
Çalışma başlangıcı + 240. dakika* (mEq/L)	4.12±0.34	3.56±0.12	0.071

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 7. SAPD HASTALARINDA PERİTON SIVISINDA BUN DEĞERLERİ

	EGZERSİZ	İSTİRAHAT	P değeri
Çalışmanın başlangıcı* (mg/dl)	6.41±1.30	6.71±1.33	0.831
Çalışmanın 5. dakikası* (mg/dl)	22.67 ±3.55	12.97±1.64	0.022
Maksimum egzersiz zamanı (MEZ)* (mg/dl)	25.0±3.56	17.2±1.91	0.032
Çalışmanın başlangıcı + 30. dakika* (mg/dl)	31.25±3.79	24.31±2.09	0.032
Çalışma başlangıcı + 60. dakika* (mg/dl)	39.63±4.73	32.92±2.69	0.038
Çalışma başlangıcı + 120. dakika* (mg/dl)	48.91±6.23	43.72±3.71	0.123
Çalışma başlangıcı + 240. dakika* (mg/dl)	57.31±7.23	53.93±4.81	0.274

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 8. SAPD HASTALARINDA PERİTON SIVISINDA KREATİNİN DEĞERLERİ

	EGZERSİZ	İSTİRAHAT	P değeri
Çalışmanın başlangıcı* (mg/dl)	1.19±0.15	1.31±0.25	0.615
Çalışmanın 5. dakikası* (mg/dl)	3.02 ±0.48	2.01±0.36	0.036
Maksimum egzersiz zamanı (MEZ)* (mg/dl)	3.35±0.55	2.48±0.39	0.075
Çalışmanın başlangıcı + 30. dakika* (mg/dl)	3.94±0.58	3.18±0.45	0.047
Çalışma başlangıcı + 60. dakika* (mg/dl)	4.93±0.73	4.22±0.55	0.091
Çalışma başlangıcı + 120. dakika* (mg/dl)	6.32±0.94	5.82±0.73	0.143
Çalışma başlangıcı + 240. dakika* (mg/dl)	8.04±1.04	7.62±0.95	0.099

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 9. SAPD HASTALARINDA PERİTON SIVISINDA FOSFOR DEĞERLERİ

	EGZERSİZ	İSTİRAHAT	P değeri
Çalışmanın başlangıcı* (mg/dl)	0.27±0.05	0.41±0.08	0.192
Çalışmanın 5. dakikası* (mg/dl)	0.91±0.09	0.62±0.12	0.007
Maksimum egzersiz zamanı (MEZ)* (mg/dl)	1.00±0.11	0.80±0.12	0.035
Çalışmanın başlangıcı + 30. dakika* (mg/dl)	1.24±0.10	0.93±0.17	0.134
Çalışma başlangıcı + 60. dakika* (mg/dl)	1.50±0.13	1.43±0.15	0.609
Çalışma başlangıcı + 120. dakika* (mg/dl)	1.92±0.20	1.95±0.20	0.891
Çalışma başlangıcı + 240. dakika (mg/dl)	2.44±0.27	2.47±0.28	0.902

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo10. PLAZMA RENİN AKTİVİTESİ SEVİYELERİ

	SAPD HASTALARI	NORMAL KONTROLLER	P değeri
Egzersiz başlangıcı* (ng/ml/saat)	19.87±5.07	0.51±0.1	0.002
Egzersizin 5. dakikası* (ng/ml/saat)	20.51±5.1	1.68±0.39	0.003
Egzersiz sonu* (ng/ml/saat)	21.33±5.38	2.78±0.57	0.004
Egzersiz sonu+30. dakika* (ng/ml/saat)	21.95±5.17	1.07±0.13	0.001

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 11. SAPD HASTALARINDA PLAZMA RENİN AKTİVİTESİ SEVİYELERİ

	EGZERSİZ	İSTİRAHAT	P değeri
Egzersiz başlangıcı* (ng/ml/saat)	19.87±5.07	14.76±4.94	0.171
Egzersizin 5. dakikası* (ng/ml/saat)	20.51±5.14	15.01±4.81	0.108
Egzersiz sonu* (ng/ml/saat)	21.33±5.38	15.02±4.99	0.083
Egzersiz sonu+30. dakika* (ng/ml/saat)	21.95±5.17	15.6±4.76	0.087

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 12. SERUM ALDOSTERON SEVİYELERİ

	SAPD HASTALARI	NORMAL KONTROLLER	P değeri
Egzersiz başlangıcı* (pg/ml)	1011.75±322.86	66.37±8.22	0.011
Egzersiz 5. dakikası* (pg/ml)	1128.12±325.61	109.87±16.54	0.007
Egzersiz sonu* (pg/ml)	1207±366.97	161±16.72	0.013
Egzersiz başlangıcı+30. dakika* (pg/ml)	1165.75±288.12	172±10.18	0.004
Egzersiz sonu+30. dakika* (pg/ml)	1170.75±326.66	161.25±12.39	0.008

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 13. SAPD HASTALARINDA SERUM ALDOSTERON SEVİYELERİ

	EGZERSİZ	İSTİRAHAT	P değeri
Egzersiz başlangıcı* (pg/ml)	1011.75±322.86	874.37±292.97	0.243
Egzersiz 5. dakikası* (pg/ml)	1128.12±325.61	734.62±275.67	0.013
Egzersiz sonu* (pg/ml)	1207±366.97	634.87±251.83	0.008
Egzersiz başlangıcı+30. dakika* (pg/ml)	1165.75±288.12	583.25±219.60	0.009

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 14. SERUM İNSÜLİN SEVİYELERİ

	SAPD HASTALARI	NORMAL KONTROLLER	P değeri
Egzersiz başlangıcı* (μU/L)	21.5±3.5	9.5±1.4	0.007
Egzersiz 5. dakikası* (μU/L)	20.7±4.53	5.6±1.3	0.007
Egzersiz sonu* (μU/L)	22.1±3.4	9.1±1.3	0.003
Egzersiz başlangıcı+30. dakika* (μU/L)	24.1±4.9	16.2±2.9	0.196
Egzersiz sonu+30. dakika* (μU/L)	23.7±3.2	11.1±2.3	0.008

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 15. SAPD HASTALARINDA SERUM İNSÜLİN SEVİYELERİ

	EGZERSİZ	İSTİRAHAT	P değeri
Egzersiz başlangıcı* (μU/L)	21.5±3.54	10.87±1.54	0.008
Egzersiz 5. dakikası* (μU/L)	20.75±4.53	13.5±2.91	0.046
Egzersiz sonu* (μU/L)	22.12±3.41	15.37±2.58	0.027
Egzersiz başlangıcı+30. dakika* (μU/L)	24.12±4.9	16.25±3.41	0.087

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 16. SERUM GLUKOZ SEVİYELERİ

	SAPD HASTALARI	NORMAL KONTROLLER	P değeri
Egzersiz başlangıcı* (mg/dl)	92.12±7.37	82.12±2.83	0.238
Egzersiz 5. dakikası* (mg/dl)	103.75±9.61	84.5±2.89	0.090
Egzersiz sonu* (mg/dl)	107.62±10.42	81.12±3.04	0.040
Egzersiz başlangıcı+30. dakika* (mg/dl)	111.87±11.48	85.5±3.98	0.048
Egzersiz sonu+30. dakika* (mg/dl)	106.12±14.15	84.87±3.08	0.165

*: ORTALAMA±STANDART HATA

Tablo 17. SAPD HASTALARINDA SERUM GLUKOZ DEĞERLERİ

	EGZERSİZ	İSTİRAHAT	P değeri
Çalışmanın başlangıcı* (mg/dl)	92.12±7.37	76.62±3.60	0.081
Çalışmanın 5. dakikası* (mg/dl)	103.75±9.61	96.50±7.84	0.146
Maksimum egzersiz zamanı (MEZ)* (mg/dl)	107.62±10.42	94.62±9.19	0.013
Çalışmanın başlangıcı + 30. dakika* (mg/dl)	111.87±11.48	101.0±11.94	0.168
Çalışma başlangıcı + 60. dakika* (mg/dl)	106.12±14.15	106.87±12.44	0.932
Çalışma başlangıcı + 120. dakika* (mg/dl)	145.0±13.65	105.62±12.05	0.006
Çalışma başlangıcı + 240. dakika (mg/dl)	111.62±8.89	117.25±15.21	0.722

*: ORTALAMA±STANDART HATA

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliğinde hiperkalemi sık rastlanılan bir komplikasyondur. Hiperkaleminin nedenlerinden biri de egzersize bağlı olarak kas hücrelerinden hücre dışı sıvıya potasyum geçişidir (118).

SAPD hastalarında egzersiz kapasitesinin ve maksimal aerobik kapasitenin (VO_2max) normal kontrollere oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir (138,139). Dializ sıvısının periton boşluğunda olmasının ise egzersiz performansına herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (137,139). Bu çalışmada, SAPD hastalarında maksimum egzersiz sürelerinin ve MET değerlerinin normal kontrollere oranla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. İstatistiksel olarak bulunan bu değerlere karşın, çalışmaya alınan SAPD hastalarının egzersiz performansları Bruce protokolüne göre % 75'in üzerinde bulunmuş ve normal olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde normal insanlar ve hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda egzersiz ile serum potasyum seviyelerinde yükselme olduğu gösterilmiştir (117,119,120,134). SAPD hastalarında ise bu tür bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sağlıklı insanlarda treadmill testi ile maksimum iş kapasitelerinin % 50'sine ulaşıldığında plazma potasyum konsantrasyonunda 0.5 mEq/L, aşırı yorucu egzersizlerde ise 1 mEq/L'lik artışlar saptanmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda da aşırı yorucu egzersizle plazma potasyum konsantrasyonunda sağlıklı insanlarla eşdeğer (1 mEq/L) artış gözlenmiştir (117,134). Hastaların bazal potasyum değerleri normal kontrollere göre yüksek olmasına rağmen egzersiz başlangıcından bitimine kadar olan plazma potasyum seviyesi yükselmeleri benzer bulunmuştur. Bu olaydan da hemodiyaliz hastalarında normal kontrollere göre egzersiz ve egzersiz sonrası dönemde daha fazla artan insülin, aldosteron ve norepinefrin seviyeleri sorumlu tutulmuştur (134).

Bu çalışmada, SAPD hastalarında bazal plazma potasyum seviyeleri normal kontrollere oranla yüksek bulunmuştur. Egzersizin başlangıcından 5. Dakikasına kadar olan serum potasyum yükselmeleri SAPD hastalarında ortalama 0.41 mEq/L , normal kontrollerde ise 0.63 mEq/L olarak saptanmıştır. Egzersizin başlangıcından egzersiz sonuna kadar olan dönem karşılaştırıldığında ise normal kontrollerde ortalama 0.93 mEq/L artış saptanırken, SAPD hastalarında plazma potasyum seviyelerinin ancak 0.15 mEq/L arttığı görülmüştür.

İdrar miktarları yok denilecek kadar az ve sürekli olarak diyaliz uygulanan SAPD hastalarında bu derece az plazma potasyum yükselmelerinin nedeni olarak hormonal çalışmaların yanısıra egzersizin periton sıvısına potasyum atılımına olan etkileri de araştırılmıştır.

Egzersiz yapan SAPD hastalarında (Grup 1) çalışmanın 5. dakikasında alınan örneklerde bazal değere göre periton sıvısı potasyum değerinde ortalama 0.7 mEq/L artış saptanırken, bu değer aynı hastalarda istirahat halinde (Grup 3) 0.32 mEq/L olarak bulunmuştur. Maksimum egzersiz zamanında (MEZ) alınan örneklerde ise Grup 1’de periton sıvısına potasyum atılımının ilk 5 dakikaya oranla azalmakla birlikte (ortalama 0.59) yine de Grup 3’e oranla (ortalama 0.29) yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışma başlangıcından 30 dakika sonra yapılan incelemelerde ise MEZ'dan sonra periton sıvısına potasyum atılımının Grup 1'de Grup 3'e oranla belirgin derecede azaldığı, çalışmanın 30. dakikasından bitimine (240. dakika) kadar her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır.

Egzersizle periton sıvısına BUN, kreatinin ve fosfor atılımlarının da potasyum atılımında olduğu gibi ilk 5 dakikada büyük bir artış gösterip 30 dakikadan sonra ise istirahat halindeki değerlerle benzer düzeylerde seyrettiği bulunmuştur.

Egzersizle ilk 5 dakikada periton sıvısına potasyum atılımındaki belirgin artışın iki sebebi olabilir:

- 1- Egzersiz sırasında periton sıvısının devamlı hareket halinde olmasına bağlı olarak periton yüzeyiyle temas eden sıvı tabakasının incilmesi ve buna bağlı olarak periton zarından difüzyonun kolaylaşp solüt geçirgenliğinin artması,
- 2- Egzersizin kan dolaşımı üzerine etkileri konusundaki klasik bilginin aksine ilk 5 dakikada periton zarını besleyen arterlerde vazodilatasyon olması, daha sonraki dönemlerde ise temel bilgilere uygun olarak kanın hareket halindeki kaslar, kalp ve beyine gidişinin sağlanması amacıyla 30. dakikaya dek vazokonstriksiyon olması, 30. dakikadan sonra ise lokal faktörlerin etkisi ile vazodilatasyonun gelişip peritona gelen kan akımının tekrar eski haline dönmesidir.

İkinci düşünce daha muhtemel gözükmektedir. Bunun nedenleri:

- 1- Grup 3'deki hastaların çalışma sırasında hareketleri kısıtlanmamıştır.
- 2- Eğer sebep periton zarıyla temas halindeki sıvı tabakası olsaydı tüm egzersiz süresince difüzyonun ve solüt atılımının yüksek olması beklenirdi.

3- Özellikle egzersizin 5. dakikasından itibaren solüt atılımının yavaşlayarak, MEZ'dan 30. dakikaya dek egzersiz yaptırılmayan gruba göre daha az seviyelere düşmesi ve 30. dakikadan sonra her iki grupta da benzer bir profil çizmesi, egzersizin erken dönemde splanknik sahada vazodilatasyona yol açtığını düşündürmektedir. Bu konunun aydınlatılabilmesi için doppler USG gibi invaziv olmayan tekniklerle ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hücre içi ve hücre dışı sıvı alanları arasındaki normal potasyum dağılımının sağlanması insülin, pH, katekolaminler ve muhtemelen aldosteron gibi faktörlerin kompleks aktivitelerini gerektirmektedir (1). Bu böbrek dışı mekanizmalar egzersiz gibi plazma potasyum yükselmesine akut olarak yol açan durumlarda hayati öneme sahiptir. Bu çalışma, periton sıvısına artmış potasyum atılımının yanısıra egzersize karşı gelişen artmış nörohumoral cevabın da plazma potasyum seviyelerinin kontrolünde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Metabolik asidoz hücresel potasyum alınımını engelleyebilir ve son dönem böbrek yetmezliğinde hiperkalemi nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (52). Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda, egzersiz öncesi normal kontrollere oranla hafif bir asidozun mevcudiyetine rağmen, egzersizle ve egzersiz sonrası dönemde venöz pH değerleri benzer bulunmuştur (117,134). Bu çalışmada ise SAPD hastalarında normal kontrollere göre egzersiz öncesi, bitimi ve sonrası baz alındığında pH seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda SAPD hastalarında insülin, PRA ve aldosteron seviyeleri normal kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde de bu bulguyu destekleyen çalışmalar mevcuttur (135,136). SAPD hastalarındaki bu hormonal yüksekliğin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte en muhtemel faktörler sürekli ultrafiltrasyonun renin-anjiotensin-aldosteron sistemini aktive etmesi, artmış sempatik uyarı ve vazopressin seviyeleri olarak görülmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında insülinin böbrek dışı potasyum homeostazındaki rolü gösterilmiştir. Bazal insülin seviyeleri hemodiyaliz hastalarında sağlıklı insanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Sağlıklı insanlar ve hemodiyaliz hastalarında egzersiz sırasında insülin seviyeleri hafifçe azalmakta egzersiz sonrası dönemde ise artmaktadır. Egzersiz sonrası dönemdeki bu artışın hemodiyaliz hastalarında normal kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(134). İnsülin seviyelerindeki artış döneminin plazma potasyum seviyelerindeki azalma dönemiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada normal kontrollerdeki insülin değerleri daha önceki çalışmalarla benzer bulunmuş, SAPD hastalarında ise insülin seviyelerinin plazma potasyumundaki düşmenin gözlendiği egzersizi 5. dakikasından sonraki dönemde artmaya başladığı saptanmıştır.

SAPD hastaları ve normal kontrollerde bazal plazma glukoz seviyeleri benzer bulunmuştur. Egzersiz bitimi ve egzersiz başlangıcından 30 dakika sonra alınan örneklerde ise SAPD hastalarında plazma glukoz seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Egzersiz bitiminden 30 dakika sonra alınan örneklerde ise SAPD grubunda plazma glukoz seviyelerinin azalarak her iki grupta benzer düzeylere geldiği görülmüştür.

Daha önce yapılmış çalışmalarda egzersizle hemodiyaliz hastalarında normal kontrollere göre insülin cevabının daha yüksek olduğu saptanmıştır(134). Bu çalışmada ise egzersizle normal kontroller ve SAPD hastalarındaki insülin seviyelerindeki artış benzer bulunmuştur.

Hemodiyaliz hastaları ve normal kontroller ile SAPD hastaları arasında egzersizin farklı dönemlerinde ortaya çıkan bu insülin seviye yükselmeleri ve SAPD hastalarında egzersizle istirahat haline oranla çalışmanın 5. dakikasından sonra daha az insülin artışı potasyumun direk insülin salınımını uyardığı yolundaki görüşü de desteklemektedir(13,14).

Aldosteronun böbrek dışı potasyum homeostazındaki rolü açık değildir. Akut olarak artmış aldosteron seviyelerinin insanlarda potasyum homeostazında rol aldığını gösteren bir bulgu mevcut değilse de kronik olarak yükselmiş aldosteronun potasyumun gastrointestinal yolla atılımını artırabileceği gösterilmiştir.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda bazal olarak normal kontrollere oranla daha yüksek aldosteron seviyelerine sahip oldukları ve egzersizle daha yüksek oranda aldosteron seviyesi artışı gösterdikleri saptanmıştır(134,135,136). Bu çalışmada da SAPD hastalarında serum aldosteron seviyeleri normal kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. SAPD hastalarındaki aldosteron seviyesi yüksekliğinin sebebi birçok faktöre bağlanabilir. Bu faktörler arasında temel olarak yüksek plazma renin aktivitesi ve yüksek bazal potasyum değerleri sayılabilir.

SAPD hastalarındaki aldosteron seviye artışı aynen insülin gibi normal kontrollerle benzer bulunmuştur.

Bu çalışma ile aldosteronun böbrek dışı potasyum homeostazında rol aldığını söylemek mümkün değildir. Gaytada potasyum tayini yapılarak ve hastalara aldosteron antagonistleri verilerek yapılacak ileri bir çalışma bu konunun aydınlatılmasında yararlı olacaktır.

Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda bazal plazma renin aktivitesi (PRA) seviyelerinin hemodiyaliz hastalarında yüksek olduğu ve egzersizle PRA seviyelerinde herhangi bir anlamlı değişiklik oluşmadığı gösterilmiştir (134,135).

Bu çalışmada da PRA seviyeleri SAPD hastalarında normal kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da PRA seviyeleri benzer düzeylerde artmış, yalnız SAPD hastalarında egzersiz sonrası 30. dakikada alınan örneklerde PRA seviyelerindeki artışın devam ederken normal kontrollerde ise azalmaya başladığı saptanmıştır.

Çalışma başlangıcı ile eşzamanlı uygulamaya konulan periton dializinin nörohumoral cevaba etkisini ortaya koymak amacıyla SAPD hastaları egzersiz (Grup 1) ve istirahat (Grup 3) halinde değerlendirildiğinde, istirahat halinde insülin düzeyi yükselmesinin egzersize oranla daha belirgin olduğu, aldosteronun egzersizin tam tersine egzersiz başlangıcından 30 dakika sonrasına dek progresif olarak azaldığı, PRA seviyelerinin ise her iki grupta çalışma süresince yükseldiği ve bu yükselmenin egzersizde hafifçe daha fazla olduğu saptanmıştır. Tüm bu bulgulara dayanarak egzersizde nörohumoral cevaptaki değişikliklerde periton dializi uygulamasının tek başına etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır.

Özetle bazal potasyum seviyeleri SAPD hastalarında daha yüksek olmasına ve egzersize karşı gelişen nörohumoral cevabın normal kontrollerle benzer olmasına rağmen böbrek dışı potasyum homeostazında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır. Bu olay birinci derecede akut olarak yüksek miktarda potasyumun periton sıvısına atılmasına bağlanmıştır. Egzersize cevap olarak artan PRA, insülin ve aldosteron seviyeleri de böbrek dışı potasyum homeostazına katkıda bulunabilir.

ÖZET

Serum potasyum seviyeleri egzersizle kas hücrelerinden hücre dışı sıvıya potasyum çıkışına bağlı olarak yükselir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda bu olay daha da belirgindir. Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda böbrek dışı potasyum homeostazının egzersize karşı artmış nörohumoral cevapla sağlandığı gösterilmiştir. SAPD hastalarında ise literatürde bu konuda bir çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı, SAPD hastalarında egzersize karşı gelişen böbrek dışı potasyum homeostaz mekanizmalarını ortaya koymaktır.

Çalışmaya övolemik, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri benzer, yaş ortalaması 35 ± 2.9 yıl olan (24-46), 5'i erkek 3'ü kadın 8 SAPD hastası ve yaş ortalaması 37 ± 2.7 yıl olan (29-52), 5'i erkek 3'ü kadın 8 sağlıklı kontrol alınmıştır. Tüm hastalara, sözel olarak dayanamayacaklarını söyleyene dek Bruce protokolüne uygun olarak treadmill egzersiz testi yaptırılmıştır. SAPD uygulamasının nörohumoral cevaba etkisini belirlemek amacıyla egzersiz yaptırılan SAPD hastaları bir hafta sonra istirahat halinde tekrar değerlendirilmiştir.

Maksimum egzersiz zamanı ve MET değerleriyle belirlenen egzersiz performansı normal kontrollerde SAPD hastalarına oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bazal serum potasyum düzeyleri SAPD hastalarında (4.7 ± 0.29) normal kontrollere oranla (3.93 ± 0.18) anlamlı derecede yüksek olmasına ($p=0.047$) rağmen egzersiz sonunda SAPD hastalarında serum potasyum düzeyinde bazale oranla ortalama 0.15 mEq/L artış gözlenirken bu artış normal kontrollerde 0.63 mEq/L olarak saptanmıştır. SAPD hastalarında normal kontrollere oranla bazal PRA aktivitesi (sırasıyla 19.87 ± 5.07 , 0.51 ± 0.1 , $p=0.002$), aldosteron (sırasıyla 1011 ± 322 , 66.37 ± 8.22 , $p=0.011$) ve insülin (sırasıyla 21.5 ± 3.5 , 9.5 ± 1.4 , $p=0.007$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın bu üç hormonun egzersize karşı artış cevapları her iki grupta da benzer bulunmuştur. SAPD hastalarında periton sıvısına potasyum

atılımı egzersiz ve egzersiz dışı normal koşullarda karşılaştırıldığında ise bazal periton sıvısı potasyum değerleri her iki grupta benzer olmasına rağmen egzersiz süresince ve özellikle egzersizin ilk 5 dakikasında belirgin olmak üzere periton sıvısına potasyum atılımı ortalama 0.7 mEq/L artarken (1.64 ± 0.17), egzersiz yaptırılmadan normal koşullarda alınan örneklerdeki artış ortalama 0.32 mEq/L (1.13 ± 0.08) olarak saptanmıştır ($p=0.002$).

Özetle bazal potasyum seviyeleri SAPD hastalarında daha yüksek olmasına ve egzersize karşı gelişen nörohumoral cevabın normal kontrollerle benzer olmasına rağmen böbrek dışı potasyum homeostazında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır. Bu olay birinci derecede akut olarak yüksek miktarda potasyumun periton sıvısına atılmasına bağlanmıştır. Egzersize cevap olarak artan PRA, insülin ve aldosteron seviyeleri de böbrek dışı potasyum homeostazına katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

- 1- De Fronzo RA, Smith JD: Disorders of potassium metabolism. In De Fronzo RA, Arieff AI (eds): Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders. Churchill Livingstone, New York, pp. 319-386, 1995.
- 2- Silva PS, Brown RS, Epstein FH: Adaptation to potassium. *Kidney Int* 11: 466-475, 1977.
- 3- Van Ypersele De Strihou C: Potassium homeostasis in renal failure. *Kidney Int* 11: 491-504, 1977.
- 4- Blake J: *Edin Med Surg J* 51: 330, 1839.
- 5- Hazeyama Y, Sparks HV: A model of potassium ion efflux during exercise of skeletal muscle. *Am J Physiol* 236: R83, 1979.
- 6- Koçak N, Sarsmaz N, Kadioğlu A, Özdoğan E, Tuna Ş, Turfanda T, Ark E: Ayaktan devamlı periton diyaliz tedavisinde deneyimlerimiz. *Tıp Fakültesi Mecmuası* 48: 452-460, 1985.
- 7- Registry
- 8- Cohen JJ, Gennari FJ, Harrington JT: Disorders of potassium balance. In Brenner BM, Rector FC (eds): *The Kidney*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 908, 1981.
- 9- An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans Assoc Am Physicians* 80: 207, 1967.
- 10- Physiologic effects of the endocrine system and gastrointestinal tract. In Maxwell MH, Kleeman CR, Narrins RG (eds): *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. Mc Graw-Hill, New York, pp. 317, 1987.

- 11- Salem MM, Rosa RM, Battle DC: Extrarenal potassium tolerance in chronic renal failure: implications for the treatment of acute hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 18: 421, 1991.
- 12- De Fronzo RA, Bia M: Extrarenal potassium homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney, Physiology and Pathology*. Raven Press, New York, pp. 1179, 1985.
- 13- Santeusanio R, Faloona G, Knochel JP, Unger RH: Evidence for a role of endogenous insulin and glucagon in the regulation of potassium homeostasis. *J Lab Clin Med* 81: 809, 1973.
- 14- Grodsky GM, Bennett LL: Cation requirements for insulin secretion in isolated perfused pancreas. *Diabetes* 15: 910, 1966.
- 15- Hiatt N, Yamakawa T, Davidson MB: Necessity for insulin in transfer of excess infused K to intracellular fluid. *Metabolism* 23: 43, 1974.
- 16- Guerra SOM, Kitabchi A: Comparison of the effectiveness of various routes of insulin injection: Insulin levels and glucose response in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 869-874, 1976.
- 17- Alberti KGMM, Christensen NJ, Christensen SE, Hansen AP, Iversen J, Lundbaek K, Hansen KS, Orskov H: Inhibition of insulin secretion by somatostatin. *Lancet* 1299-1301, 1973.
- 18- De Fronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, Hendler R, Tamborlane WV, Felig P: Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism. *J Clin Invest* 61: 472-479, 1978.
- 19- De Fronzo RA: Regulation of potassium homeostasis by insulin and catecholamines. In Giebisch G (ed): *Current Topics in Membranes and Transport*. Academic Press, San Diego, pp. 299, 1987.

- 20- Rosa RM, Silva P, Young JB: Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 302: 431-434, 1980.
- 21- Brown RS: Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 30: 116-127, 1986.
- 22- De Fronzo RA, Lee R, Jones A, Bia M: Effect of insulinopenia and adrenal hormone deficiency on acute potassium tolerance. *Kidney Int* 7: 586, 1980.
- 23-D'Silva JL: The action of adrenaline on serum potassium. *J Physiol (Lond)* 82: 393-398, 1934.
- 24- Bia MJ, Tyler KA, De Fronzo RA: Regulation of extrarenal potassium homeostasis by adrenal hormones in rats. *Am J Physiol* 242: F641-F644, 1982.
- 25- Brown MJ: Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *Am J Cardiol* 56: 3D-9D, 1985.
- 26- Brown MJ, Brown DC, Murphy MB: Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 309: 1414-1419, 1983.
- 27- De Fronzo RA, Bia M, Birkhead G: Epinephrine and potassium homeostasis. *Kidney Int* 20: 83-91, 1981.
- 28- Bia MJ, Lu D, Tyler K, De Fronzo RA: Beta-adrenergic control of extrarenal potassium disposal: a beta-2 mediated phenomenon. *Nephron* 43: 117-122, 1986.
- 29- Castellino P, Bia M, De Fronzo RA: Adrenergic modulation of potassium metabolism in uremia. *Kidney Int* 37: 793-798, 1990.
- 30- Williams ME, Rosa RM, Silva P, Brown RS, Epstein FH: Impairment of extrarenal potassium disposal by α -adrenergic stimulation. *N Engl J Med* 311: 145-149, 1984.
- 31- Akaike N: Sodium pump in skeletal muscle: Central nervous system-induced suppression by α -adrenoceptors. *Science* 213: 1252-1254, 1981.
- 32- Simonson D, Koivisto V, Sherwin R et al: Adrenergic blockade alters glucose kinetics during exercise in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 73: 1648, 1984.

- 33- Silva P, Spokes K, Epstein FH: Catecholamines and potassium homeostasis. *Kidney Int* 12: 544, 1977.
- 34- Silva P, Spokes K: Sympathetic system in potassium homeostasis. *Am J Physiol* 241: F151, 1981.
- 35- Fernandez J, Oster JR, Perez GO: Impaired extrarenal disposal of an acute oral potassium load in patients with end stage renal disease on chronic hemodialysis. *Miner Electrolyte Metab* 12: 125, 1986.
- 36- Keith NM, Osterberg AE: The tolerance for potassium in severe renal insufficiency. *J Clin Invest* 26: 773, 1947.
- 37- Sterns RH, Feig PU, Pring M et al: Disposition of intravenous potassium in anuric man: a kinetic analysis. *Kidney Int* 15: 651, 1979.
- 38- Gifford J, Rutsky EA, Kirk KA, McDaniel HG: Control of serum potassium during fasting in patients with end stage renal disease. *Kidney Int* 35: 90, 1989.
- 39- Keith N, Osterberg AE: The tolerance for potassium in severe renal insufficiency: a study of ten cases. *J Clin Invest* 26: 773-783, 1947.
- 40- Kaji D, Kahn T: Na-K pump in chronic renal failure. *Am J Physiol* 252: F785, 1985.
- 41- Clausen T: Adrenergic control of Na⁺-K⁺ homeostasis. *Acta Med Scand suppl* 672: 111-115, 1983.
- 42- Dluhy RG, Axelrod L, Underwood RH, Williams GH: Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man: Effect of dietary potassium and acute potassium infusion. *J Clin Invest* 51: 1950-1957, 1972.
- 43- Himathongkam T, Dluhy RG, Williams GH: Potassium- aldosterone- renin interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 153-159, 1975.

- 44- Charron RC, Lemme CE, Wilson DR, Ing TS, Wrong OM: The effect of adrenal steroids on stool composition, as revealed by in vivo dialysis of feces. *Clin Sci* 37: 151, 1969.
- 45- Richards P: Clinical investigation of effects of adrenal corticosteroid excess on the colon. *Lancet* 1: 437, 1969.
- 46- Mulkerrin E, Epstein FH, Clark BA: Aldosterone responses to hyperkalemia in healthy elderly humans. *J Am Soc Nephrol* 6: 1459-1462, 1995.
- 47- Michelis MF: Hyperkalemia in the elderly. *Am J Kidney Dis* 16: 296-299, 1990.
- 48- De Fronzo RA: Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 17: 118, 1980.
- 49- Lyman N, Mulgaonkar S, Walser R et al: Effects of mineralocorticoid on extrarenal potassium homeostasis in anuric patients, abstracted. *Kidney Int* 23: 155, 1983.
- 50- Conte G, Dal Canton A, Imperatore P et al: Acute increase in plasma osmolality as a cause of hyperkalemia in patients with renal failure. *Kidney Int* 38: 301, 1990.
- 51- Kurtzman NA, Gonzales J, De Fronzo RA, Giebisch G: A patient with hyperkalemia and metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 15: 333-356, 1990.
- 52- Schlatter E, Bleich M, Hirsch J, Greger R: pH sensitive K⁺ channels in the distal nephron. *Nephrol Dial Transplant* 8: 488-490, 1993.
- 53- Hierholzer K, Wiederholdt M: Some aspects of distal tubular solute and water transport. *Kidney Int* 9: 198, 1976.
- 54- Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, Lemann J, Halperin ML: The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 16: 309-315, 1990.

- 55- Young DB: Relationship between plasma potassium concentration and renal potassium excretion. *Am J Physiol* 242: F599, 1982.
- 56- van Buren M, Rabelink AJ, Bijlsma JA, Koomans HA: Natriuretic and kaliuretic response to potassium load: modulation by sodium intake. *Nephrol Dial Transplant* 8: 495-500, 1993.
- 57- Malnic G, deMello-Aires M, Giebisch G: Potassium transport across renal distal tubules during acid-base disturbances. *Am J Physiol* 211: 1192, 1971.
- 58- Good DW, Wright FS: Luminal influences on potassium secretion: low sodium concentration. *Am J Physiol* 246: F609, 1984.
- 59- Carlisle EJJ, Donnelly SM, Ethier JH, Quaggin SE, Kaiser UB, Vasuvattakul S, Kamel KS, Halperin ML: Modulation of the secretion of potassium by accompanying anions in humans. *Kidney Int* 39: 1206-1212, 1991.
- 60- Katz L, D'Avella J, De Fronzo RA: Effect of epinephrine on renal potassium excretion in the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 247: F331, 1984.
- 61- De Fronzo RA, Bia M, Birkhead G: The effect of epinephrine on potassium homeostasis. *Kidney Int* 20: 83, 1981.
- 62- Rossetti L, Klein-Robbenhaar G, Giebisch G et al: Effect of insulin on renal potassium metabolism. *Am J Physiol* 252: F60, 1987.
- 63- Keith NM, King HE, Osterberg AE: Serum concentration and renal clearance of potassium in severe renal insufficiency in man. *Arch Intern Med* 71: 675-701, 1943.
- 64- Elkinton JR, Tarail R, Peters JP: Transfers of potassium in renal insufficiency. *J Clin Invest* 28: 378-388, 1949.
- 65- Schultze RG, Taggart DG, Shapiro H, Pennell JP, Caglar S, Bricker NS: On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in the dog. *J Clin Invest* 50: 1061-1068, 1971.

- 66- Espinel CH: Effect of proportional reduction of sodium intake on the adaptive increase in glomerular filtration rate/nephron and potassium and phosphate excretion in chronic renal failure in the rat. *Clin Sci* 49: 193-200, 1975.
- 67- Wright FS: Sites and mechanisms of potassium transport along the renal tubule. *Kidney Int* 11: 415-432, 1977.
- 68- Silva P, Hayslett JP, Epstein FH: The role of Na-K activated adenosine triphosphatase in potassium adaptation. *J Clin Invest* 52: 2665-2671, 1973.
- 69- Schon DA, Silva P, Hayslett JP: Mechanism of potassium excretion in renal insufficiency. *Am J Physiol* 227: 1323-1330, 1974.
- 70- Finkelstein FO, Hayslett JP: Role of medullary structures in the functional adaptation of renal insufficiency. *Kidney Int* 6: 419-425, 1974.
- 71- Schrier RW, Regal EM: Influence of aldosteron on sodium, water and potassium metabolism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1: 156-168, 1972.
- 72- Gerstein AR, Kleeman CR, Gold EM, Franklin SS, Maxwell MH, Gonick HC, Feffer ML, Steinman TI: Aldosterone deficiency in chronic renal failure. *Nephron* 5: 90-105, 1968.
- 73- Sugarman A, Brown RS: The role of aldosterone in potassium tolerance: Studies in anephric humans. *Kidney Int* 34: 397-403, 1988.
- 74- Hayes CP, McLeod ME, Robinson RR, Stead EA: An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans Assoc Am Physicians* 80: 207-216, 1967.
- 75- Berlyne GM, van Laethem L, Ben Ari J: Exchangeable potassium and renal potassium handling in advanced chronic renal failure in man. *Nephron* 8: 264-269, 1971.

- 76- Wilson DR, Ing TS, Metcalfe-Gibson A, Wrong OM: The chemical composition of faeces in uraemia, as revealed by in-vivo faecal dialysis. *Clin Sci* 35: 197-209, 1968.
- 77- Shields R, Mulholland AT, Elmslie RG: Action of aldosterone upon the intestinal transport of potassium, sodium and water. *Gut* 7: 686-696, 1966.
- 78- Shields R, Miles JB, Gilbertson C: Absorption and secretion of water and electrolytes by the intact colon in a patient with primary hyperaldosteronism. *Br Med J* 1: 93-96, 1968.
- 79- Alexander EA, Levinsky NG: An extrarenal mechanism of potassium adaptation. *J Clin Invest* 47: 740-748, 1968.
- 80- Patrick J: The assessment of body potassium stores. *Kidney Int* 11: 476-490, 1977
- 81- Patrick J, Jones NF, Bradford B, Gaunt J: Leucocyte potassium in uraemia: Comparison with erythrocyte potassium and total exchangeable potassium. *Clin Sci* 43: 669-678, 1972.
- 82- Butkus DA, Alfrey AC, Miller NL: Tissue potassium in chronic dialysis patients. *Nephron* 13: 314-324, 1974.
- 83- Edmondson RPS, Hilton PJ, Jones NF, Patrick J, Thomas RD: Leucocyte sodium transport in uraemia. *Clin Sci* 49: 213-216, 1975.
- 84- Cole CH: Decreased ouabain-sensitive adenosine triphosphatase activity in the erythrocyte membrane of patients with chronic renal disease. *Clin Sci* 45: 775-784, 1973.
- 85- Zannad F, Royer RJ, Kessler M, Huriet B, Robert J: Cation transport in erythrocytes of patients with renal failure. *Nephron* 32: 347-350, 1982.
- 86- Bilbrey GL, Carter NW, White MG, Schilling JF, Knochel JP: Potassium deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 4: 423-430, 1973.

- 87- Welt LG, Sachs JR, McManus TJ: An ion transport defect in erythrocytes from uremic patients. *Trans Assoc Am Physicians* 80: 217-226, 1964.
- 88- Izumo H, Izumo S, DeLuise M, Flier JS: Erythrocyte Na,K pump in uremia: Acute correction of a transport defect by hemodialysis. *J Clin Invest* 74: 581-588, 1984.
- 89- Morgan AG, Burkinshaw L, Robinson PJA, Rosen SM: Potassium balance and acid-base changes in patients undergoing regular haemodialysis therapy. *Br Med J* 1: 779-783, 1970.
- 90- Bergsrom J: Muscle electrolytes in man. *Scand J Clin Lab Invest* 14(suppl. 68):1-110, 1962.
- 91- Burnell JM, Villamil MF, Uyeno BT, Scribner BH: Effect in humans of extracellular pH change on relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. *J Clin Invest* 35: 935-939, 1956.
- 92- Scribner BH, Burnell JM: Interpretation of the serum potassium concentration. *Metabolism* 5: 468-479, 1956.
- 93- Lathem W: Hyperchloremic acidosis in chronic pyelonephritis. *N Engl J Med* 258: 1031-1036, 1958.
- 94- Giebisch G: Renal potassium channels: An overview. *Kidney Int* 48: 1004-1009, 1995.
- 95- Goldfarb S, Cox M, Singer I, Goldberg M: Acute hyperkalemia induced by hyperglycemia: Hormonal mechanisms. *Ann Intern Med* 84: 426-432, 1976.
- 96- Allon M, Shanklin N: Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal in men with end-stage renal disease. *Kidney Int* 40: 1103-1109, 1991.
- 97- Weidmann P, Maxwell MH, Rowe P, Winer R, Massry SG: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the regulation of plasma potassium in chronic renal disease. *Nephron* 15:35-49, 1975

- 98-Weidmann P, Reinhart R, Maxwell MH, Rowe P, Coburn JW, Massry SG: Syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism and hyperkalemia in renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 965-977, 1973.
- 99- Perez G, Siegel L, Schreiner GE: Selective hypoaldosteronism with hyperkalemia. *Ann Intern Med* 76: 757-763, 1972.
- 100- Schambelan M, Stockigt JR, Biglieri EG: Isolated hypoaldosteronism in adults: A renin deficiency syndrome. *N Engl J Med* 287: 573-578, 1972.
- 101- Oh MS, Carroll HH, Clemmons JE, Vagnucci AH, Levison SP, Whang ESM: A mechanism for hyporeninemic hypoaldosteronism in chronic renal disease. *Metabolism* 23: 1157-1166, 1974.
- 102- Vagnucci AH: Selective aldosterone deficiency in chronic pyelonephritis. *Nephron* 7: 524-537, 1970.
- 103- Bayard F, Cooke CR, Tiller DJ, Beitins IZ, Kowarski A, Walker WG, Migeon CJ: The regulation of aldosterone secretion in anephric man.
- 104- Berman LB, Vertes V, Mitra S, Gould AB: Renin-angiotensin system in anephric patients. *N Engl J Med* 286: 58-64, 1972.
- 105- Cooke CR, Ruiz-Maza F, Kowarski A, Migeon CJ, Walker WG: Regulation of plasma aldosterone concentration in anephric man and renal transplant recipients. *Kidney Int* 3: 160-166, 1973.
- 106- DeLeiva A, Christlieb AR, Melby JC, Graham CA, Day RP, Luetscher JA, Zager PG: Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 295: 639-643, 1976.
- 107- Pettit GW, Vick RL: Contribution of pancreatic insulin to extrarenal potassium homeostasis: A two-compartment model. *Am J Physiol* 226: 319-324, 1974.

- 108- Cationic environment and dynamics of insulin secretion: II. Effect of a high concentration of a potassium. *Diabetes* 23: 933-942, 1974.
- 109- Andres R, Baltzan MA, Cader G, Zierler KL: Effect of insulin on carbohydrate metabolism and on potassium in the forearm of man. *J Clin Invest* 41: 108-115, 1962.
- 110- Fadda GZ, Thanakitcharu P, Comunale R, Lipson LG, Massry SG: Impaired potassium-induced insulin secretion in chronic renal failure. *Kidney Int* 40: 413-417, 1991.
- 111- Goecke IA, Bonilla S, Marusic ET, Alvo M: Enhanced insulin sensitivity in extrarenal potassium handling in uremic rats. *Kidney Int* 39: 39-43, 1991.
- 112- Allon M, Dansby L, Shanklin N: Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 94: 475-482, 1993.
- 113- Luke RG, Allison M, Davidson J: Hyperkalemia and renal tubular acidosis due to renal amyloidosis. *Ann Intern Med* 70: 1211-1217, 1969.
- 114- Popovtzer MM, Katz FH, Pinggera WF, Robinette J, Halgrimson CG, Butkus DE: Hyperkalemia in salt-wasting nephropathy. *Arch Intern Med* 132: 203-208, 1973.
- 115- Herman E, Rado J: Fatal hyperkalemic paralysis associated with spironolactone. *Arch Neurol* 15: 74-77, 1966.
- 116- Manning RT, Behrle FC: Use of spironolactone in renal edema: Effectiveness and association with hyperkalemia. *JAMA* 176: 769-771, 1961.
- 117- Williams ME, Gervino EV, Rosa RM et al: Catecholamines modulate rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med* 312: 823-827, 1985.
- 118- Kilburn KH: Muscular origin of elevated plasma potassium during exercise. *J Appl Physiol* 21(2): 675-678, 1966.

- 119- Wilkerson JE, Horvath SM, Gutin B, Molnar S, Diaz FJ: Plasma electrolyte content and concentration during treadmill exercise in humans. *J Appl Physiol* 53(6): 1529-1539, 1982.
- 120- Coester N, Elliott JC, Luft UC: Plasma electrolytes, pH and ECG during and after exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 34(5): 677-682, 1973.
- 121- Carlsson E, Fellenius E, Lundborg P, Svensson L: β -adrenoceptor blockers, plasma-potassium and exercise. *Lancet* 424-425, 1978.
- 122- Diesel W, Noakes TD, Swanepoel C, Lambert M: Isokinetic strength predicts maximum exercise tolerance in renal patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 16(2): 109-114, 1990.
- 123- Kempeneers G, Noakes TD, van Zyl-Smit R, Myburgh KH, Lambert M, Adams B, Hons BS, Wiggins T: Skeletal muscle limits the exercise tolerance of renal transplant recipients: Effects of a graded exercise training program. *Am J Kidney Dis* 16(1): 57-65, 1990.
- 124- Newstead CG, Donaldson CG, Marsh FP, Cunningham J. Acute hyperkalemia during exercise in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 3: 542, 1988.
- 125- Lundin AP, Stein RA, Brown CD et al: Fatigue, acid-base and electrolyte changes with exhaustive treadmill exercise in haemodialysis patients. *Nephron* 46: 57, 1987.
- 126- Newstead CG: Exercise induced arterial hyperkalemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 5: 400, 1990.
- 127- Tsai TJ, Lai JS, Chen YM, Lan C, Yang BJ, Chiang HS: Breathing-coordinated exercise improves the quality of life in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 6: 1392-1400, 1995.

- 128- Guyton AC : Muscle blood flow during exercise, Cerebral, Splanchnic and skin blood flows. In Guyton AC (ed). Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. pp 336-346, 1986.
- 129- Buttrick PM, Scheuer J: Exercise and the Heart. In Schlant RC, Alexander RW (eds). Hurst's The Heart. McGraw Hill, Singapore. pp 359-361 1995.
- 130- Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML: Exercise standards: A statement for professionals from the American Heart Association. Circulation 6: 2286-2322, 1990.
- 131- Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski Z, Pyle WK: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Int Med 88: 449-464, 1978.
- 132- Gokal R, Nolph KD: Historical developments and overview of peritoneal dialysis. In Gokal R and Nolph KD (eds): The Textbook of Peritoneal Dialysis. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, pp. 1-17, 1994.
- 133- Ersoy FF: Periton boşluğunun anatomisi ve klinik önemi. Diyaliz ve nefroloji bülteni 1(3): 99-105, 1997.
- 134- Clark BA, Shannon C, Brown RS, Gervino EV: Extrarenal potassium homeostasis with maximal exercise in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 7: 1223-1227, 1996.
- 135-Zabetakis PM, Kumar DN, Gleim GW, Gardenswartz MH, Agrawal M, Robinson AG, Michelis MF: Increased levels of plasma renin, aldosterone, catecholamines and vasopressin in chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. Clin Nephrol 28(3): 147-151, 1987.
- 136- Zager PG, Frey HJ, Gerdes BG: Plasma concentrations of 18-hydroxycorticosterone and aldosterone in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 3(3): 213-218, 1983.

137- Ohmura N, Tamura H, Kawaguchi Y, Ohta M, Miyahara T: The influence of dialysis solution on the exercise capacity in patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 5: 46-48, 1989.

138- Lennon DL, Shrago E, Madden M, Nagle F, Hanson P, Zimmerman S: Carnitine status, plasma lipid profiles and exercise capacity of dialysis patients: effects of a submaximal exercise program. *Metabolism* 35(8): 728-735, 1986.

139- Beasley CR, Smith DA, Neale TJ: Exercise capacity in chronic renal failure patients managed by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Aust N Z J Med* 16(1): 5-10, 1986.