



**T.C**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI  
NEFROLOJİ BİLİMDALI**

**PERİTON DİYALİZİ YAPAN YÜKSEK GEÇİRGEN HASTALAR İLE  
DÜŞÜK -ORTA, DÜŞÜK GEÇİRGEN HASTALARDA ORTA MOLEKÜL  
AĞIRLIKLI SOLÜT OLAN BETA 2 MİKROGLOBULİNİN PERİTONEAL  
KLİRENSİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mesut Akçakaya**

**KAYSERİ 2008**



**T.C**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI  
NEFROLOJİ BİLİMDALI**

**PERİTON DİYALİZİ YAPAN YÜKSEK GEÇİRGEN HASTALAR İLE  
DÜŞÜK –ORTA, DÜŞÜK GEÇİRGEN HASTALARDA ORTA MOLEKÜL  
AĞIRLIKLI SOLÜT OLAN BETA 2 MİKROGLOBULİNİN PERİTONEAL  
KLİRENSİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Mesut Akçakaya**

**Danışman**

**Prof.Dr. Oktay Oymak**

**KAYSERİ 2008**

## **TEŐEKKÖR**

Yan dal asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma, doktor arkadaşlarıma, Semiha Kibar Organ Nakli ve Diyaliz hastanesi birinci, ikinci kat, hemodiyaliz hemőire, personel ve sekreterlerine, çalıőmam boyunca yardımlarını gördüğüm sürekli ayaktan periton diyalizi hemőire ve personeline, bu tezin hazırlanması sırasında istatistik çalıőmalarında yardımcı olan uzman Ferhan Elmalı'ya ve İmmunoloji Laboratuvarı çalıőanlarına teőekkör ederim.

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR .....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
Kronik böbrek yetmezliği, tanım, evreleme.....	3
Üremik sendromun patogenezi .....	6
Kronik böbrek yetmezliği semptom ve bulguları, tanı ve tedavisi .....	12
Periton diyalizi tanım, periton yapısı, periton diyaliz çeşitleri ve periton diyalizinde kullanılan solusyonlar .....	15
Peritoneal eşitlenme testi ve periton membranı geçirgenlik özelliği .....	22
Peritoneal klirens ve periton diyaliz yeterliliği .....	27
HASTALAR VE METOD.....	29
BULGULAR.....	32
TARİŞMA.....	36
SONUÇLAR .....	42
KAYNAKLAR .....	43
TEZ ONAY SAYFASI .....	54

## KISALTMALAR

- AGE** : Advanced glycosylation end products
- APD** : Aletli periton diyalizi
- B2M** : Beta 2 mikroglobulin
- BUN** : Blood urea nitrogen
- Cr** : Kreatinin
- D/P** : Diyalizat / plazma
- GFH** : Glomerüler filtrasyon hızı
- IPD** : Aralıklı periton diyalizi
- KBY** : Kronik böbrek yetmezliği
- Kt/V** : K kat sayısı, t: zaman, V: volüm (ürenin dağıldığı vücut sıvı hacmi)
- MHC** : Major histokompatibilite antijeni
- NIPD** : Gece aralıklı periton diyalizi
- NKF-DOOQI** : National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality
- PD** : Periton diyalizi
- PET** : Peritoneal eşitleme testi
- PTH** : Paratroid hormon
- SAPD** : Sürekli ayaktan periton diyalizi
- SDBY** : Son dönem böbrek yetmezliği
- SSPD** : Sürekli siklik periton diyalizi
- TPD** : Tidal periton diyalizi

## TABLO LİSTESİ

Sayfa no

<b>Tablo 1:</b> Türkiyede diyaliz tedavisine yeni başlayan hastalardaki nedenler.....	4
<b>Tablo 2:</b> Kronik böbrek yetmezliği evreleri.....	5
<b>Tablo 3:</b> Üremide biriken toksik solütler .....	6
<b>Tablo 4:</b> Standart periton diyalizi solüsyonları içerikleri .....	21
<b>Tablo 5:</b> PET'ne göre periton membran geçirgen özellikleri.....	25
<b>Tablo 6:</b> Hastaların demografik özellikleri .....	33
<b>Tablo 7:</b> Gruplara göre KBY etyolojileri .....	33
<b>Tablo 8:</b> Serum albumin, B2M, diyalizat B2M konsantrasyonu .....	34
<b>Tablo 9:</b> Diyalizat üre, kreatinin, B2M klirensi, tKt/v .....	35
<b>Tablo 10:</b> Bazı solütlerin klirensi .....	37

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
<b>Şekil 1:</b> Periton membranının yapısı .....	16
<b>Şekil 2:</b> Üç por modeline göre periton membranı .....	17
<b>Şekil 3:</b> Üreye göre PET .....	24
<b>Şekil 4:</b> Kreatinine göre PET .....	24
<b>Şekil 5:</b> Glikoza göre PET .....	25

## ÖZET

**Amaç:** Sürekli ayaktan periton diyalizi yapan periton membranı geçirgenliği yüksek ile düşük-orta veya düşük geçirgen olan hastalarda orta molekül ağırlıklı solütün prototipi olan beta 2-mikroglobulinin (B2M) peritoneal klirenslerini karşılaştırmak.

**Gereç ve yöntemler:** Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapan hastalara, peritoneal eşitlenme testi (PET) yapıldı. PET'ne göre periton membranı geçirgenliği yüksek olan 25 hasta ile düşük-orta veya düşük olan 24 hasta çalışmaya alındı. Her iki grupta ortalama serum B2M düzeyi ile B2M' in peritoneal klirensi karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Periton membran geçirgenliği yüksek grupta serum B2M ortalaması  $24.15 \pm 9.10$  mg/L, düşük-orta veya düşük grupta hastaların serum B2M düzeyi  $27.35 \pm 10.10$  mg/L bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Yüksek olan grupta diyalizat B2M konsantrasyonu ile peritoneal B2M klirensi (diyalizat B2M  $5.92 \pm 2.62$  mg/L, B2M peritoneal klirensi  $11.13 \pm 2.142$  L/hafta) düşük- orta veya düşük geçirgen olan gruba göre (diyalizat B2M  $3.42 \pm 1.51$  mg/ L, peritoneal B2M klirensi  $6.41 \pm 1.652$  L/hafta) daha yüksek bulundu. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ )



**Sonuç:** Çalışmamızda yüksek geçirgen SAPD hastalarında orta molekül ağırlıklı solütlerin prototipi olan B2M in diyalizat düzeyi ile peritoneal klirensi; düşük-orta veya düşük gruba göre daha yüksek bulunmakla birlikte serum B2M düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yüksek geçirgen SAPD hastalarında kreatinin gibi küçük molekül ağırlıklı solütün klirensi düşük geçirgen gruba göre daha yüksektir. Orta molekül olan B2M, yüksek geçirgenlerde kreatinine benzer şekilde, peritoneal klirens özelliği gösterebilir. Bu membranın geçirgenlik özelliğinden kaynaklanabilir.

**PERITONEAL CLEARANCE OF THE MIDDLE MOLECULAR WEIGHT BETA 2-MICROGLOBULIN IN HIGH AND LOW-AVERAGE, LOW TRANSPORTER WITH CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS**

**ABSTRACT**

**Aim:** To compare peritoneal clearance of beta 2-microglobulin (B2M) as a prototype of middle molecules in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients who had high and low- average or low membrane transport characteristics.

**Materials and Methods:** The peritoneal equilibration test (PET) was performed on continuous ambulatory peritoneal dialysis patients (CAPD). Forty nine patients included in the study. According to PET results, 25 patients had high and 24 had low (low-average or low ) peritoneal transport characteristics. Serum levels of B2M and peritoneal clearance of B2M was compared between two groups.

**Results:** There was no stastically significant difference in serum B2M concentration between the two groups ( $p>0.05$ ). The mean values of B2M in high and low transporters were  $24.15 \pm 9.10$  and  $B2M 27.35 \pm 10.10$  mg/L, respectively. In contrast, dialysate levels and peritoneal clearance of B2M in high transporters was higher than that of low transporters ( $p<0.05$ ). The values of high transporters for dialysate level and peritoneal clearace of B2M were  $5.92 \pm 2.62$  mg/L, and 11.13

$\pm 2.142$  L/week, and to low-average or low transporters  $3.42 \pm 1.51$  mg/ L,  $6.41 \pm 1.652$  L/week respectively.

**Conclusion:** Dialysate levels and peritoneal clearance of the middle molecular weight B2M in high transporter patients found to be higher than that of low transporter groups. But there was no difference in serum B2M concentration between the two groups. Clearance of small molecules such as creatinine in high transporter CAPD patients was higher than that of low transporter patients. The middle molecule B2M might show similar transport characteristics. This might be due to peritoneal membrane transport properties.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalmanın sonucu olarak böbreğin sıvı -solüt dengesini düzenleyememe, endokrin ve metabolik fonksiyonlarını yerine getirememesi sonucu ortaya çıkan kronik ve ilerleyici bir süreçtir (1). Kompleks ve değişen semptomları içeren böbrek hastalığının ilerleyişine paralel birçok biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarda bozulma ile ortaya çıkan tablo üremik sendrom olarak tanımlanır (2). Kronik böbrek hastalığı, en az üç aydan fazla süren glomerüler filtrasyon hızında azalma veya GFH da azalma olmaksızın (GFH 60ml/dak1.73 m<sup>2</sup> den daha aşağı olması) kan, idrar, görüntüleme yöntemleri ile ve histolojik olarak ortaya konabilen yapısal ve fonksiyonel bozukluk olarak da tanımlanabilir (3).

KBY glomerül filtrasyon hızına göre beş evreye ayrılmaktadır. GFH 15 ml/dak 1.73/ m<sup>2</sup> altına düştüğünde Evre V kronik böbrek hastalığı veya son dönem böbrek yetmezliği olarak kabul edilmektedir. Bu evreden itibaren renal replasman tedavisi gerekmektedir (3). Renal replasman tedavisi üç şekilde yapılabilir: Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu.

Son dönem böbrek yetmezliği tedavi seçeneklerinden birisi olan periton diyalizi, periton boşluğuna yerleştirilen bir kateter aracılığıyla periton boşluğuna diyaliz solüsyonunun verilmesi, solüsyonun belirli bekleme süresinden sonra geri alınması esasına dayanmaktadır. Peritoneal kapillerler ve lenfatikler aracılığıyla üremik

sendroma yol açan farklı molekül ağırlıklı toksinlerin temizlenmesi ve ultrafiltrasyon ile vücuttaki fazla sıvının uzaklaştırılması gerçekleştirilir. Yeterli diyalizin sağlanması, hasta uyumu, rezidüel renal fonksiyon, periton membranı geçirgenlik özellikleri, hastanın tolere edebileceği yeterli diyazilat akım hızının sağlanması ile gerçekleşebilir. Periton membranının geçirgenlik özellikleri (yüksek, yüksek- orta, düşük-orta, ve düşük geçirgen) ultrafiltrasyon miktarını, farklı molekül ağırlıklı solütlerin temizlenmesini etkiler. Üremik sendroma yol açan farklı molekül ağırlıklı solütlerin (üre, guanidin fosfat beta 2 mikroglobulin, homosistein, indol türevleri, vb.) kanda yeterince temizlenememesi sonucu kanda ve dokularda birikebilir. Beslenme bozukluğu ve diyaliz amiloidozuna yol açabilir. Günümüzde diyaliz yeterliliği ve üremi tedavisinin etkinliği için kesin bir laboratuvar gösterge ve/veya göstergeleri olmamakla birlikte üre azotu, kreatinin, fosfor veya beta 2 mikroglobulin klirensleri kullanılmaktadır.

Bu çalışmada periton diyalizi yapan hastalar arasında periton membran geçirgenliği, yüksek geçirgen ile periton membranı düşük orta veya düşük geçirgen olan hastaların orta molekül ağırlıklı solüt olan beta-2 mikroglobulinin peritoneal klirenslerini karşılaştırılması planlandı. Her iki grup arasında beta 2 mikroglobulinin peritoneal klirensleri arasındaki fark araştırıldı.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ**

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ve histolojik olarak ilerleyici nefron kaybı olarak tanımlanır. Bir başka deyişle ilerleyici nefron kaybına ikincil böbrek işlevlerinde azalmadır. Böbrekte hasar oluştuktan sonra altta yatan hastalığa bağlı olarak hematüriden diyaliz gerektiren böbrek yetersizliğine kadar değişen farklı klinik semptomlara yol açabilir. Nefron hasarı başladıktan sonra ilk uyarı sonlansa bile böbrek parankim hasarı devam eder. Böbrek hasarını başlatan sebepler farklı olsada böbrek parankiminde oluşan hasar ve klinik bulgular aynıdır.

Hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemektedir, KBY olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma başlangıçta asemptomatiktir, GFH'da azalma, albuminüri gibi semptomların toplumda tam olarak ortaya konması mümkün olmadığından hastalığın net prevalansını bilmek mümkün değildir (4). ABD'de 1999 yılında insidansı milyonda 317, 2000 yılında ABD de 90000 üzerinde, 2010 yılında 170000 üzerinde son dönem böbrek yetmezliği hastası olacağı tahmin edilmektedir (5). Türkiye de KBY sıklığı bilinmemektedir. 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre diyaliz tedavisi uygulanan hasta sayısı 38000 dir (Renanaliz 2006).

## Etyoloji

KBY'ne bir çok neden yol açabilir. Bu nedenler ülkeden ülkeye, cinsiyet ve ırka göre değişiklik göstermesine rağmen, en sık neden diyabetes mellitustur (DM) (6). Türkiye'de DM en sık, hipertansiyon ve kronik glomerülonefrit ikinci ve üçüncü nedenlerdir. Türkiye'de diyaliz tedavisine başlayan hastaların etyolojik nedenleri tablo -1 de özetlenmiştir (7) .

**TABLO -1.**Türkiyede diyaliz tedavisine yeni başlayan hastalardaki nedenler (2005)

NEDEN	%
Diyabetes mellitus	27,2
Hipertansiyon	25,0
Kronik glomerülonefrit	7,5
Ürolojik hastalıklar	6,0
Polikistik böbrek hastalığı	4,3
Piyelonefrit	3,6
Renal vasküler hastalık	1,8
Diğer nedenler	4,8
Belirsiz	17,7
Bilgi yok	2,1

## Kronik böbrek yetmezliğinin evrelendirilmesi

KBY sürecinde temel sorun böbrek fonksiyonlarının önlenemez şekilde bozulması ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesidir ( 8). Böbrek fonksiyonları bozuldukça hem hastalığın komplikasyonları hemde buna bağlı mortalite ve morbitite artmaktadır. Böbrek fonksiyonlarında bozulma denince ilk akla gelen üre yüksekliğidir. Ancak üre kullanılan ilaçlar, enfeksiyon gibi farklı sebeplerle değişiklik gösterdiği için, böbreğin işlevsel bozukluğunun değerlendirilmesinde glomerüler filtrasyon hızı (GFH) kullanılır. Hastalığın seyri ve ilerlemesi GFH



ölçümü, kreatinin klirensinin hesaplanması veya serum kreatinin takip edilmesi ile veya takipteki hastanın renal replasman tedavisi ihtiyacının ortaya çıkması ile değerlendirilir (1).

Kronik böbrek yetmezliği gelişimi GFH'na göre beş evrede değerlendirilmekte olup bu evreleme tablo-2 de özetlenmiştir (1).

**TABLO-2** Kronik böbrek yetmezliği evreleri

EVRE	GFH
1	GFH 90ml/dakika/1.73m <sup>2</sup> ve üzerinde ve albuminüri veya hemattüri gibi renal hasar bulguları
2	GFH 60-89ml/dakika/1.73m <sup>2</sup> ve persistan albuminüri
3	GFH 30-59 ml/dakika/1.73m <sup>2</sup>
4	GFH 15-29 ml/dakika/1.73m <sup>2</sup>
5	GFH 15 ml/dakika/1.73m <sup>2</sup> nin altında (son dönem böbrek yetmezliği)

Böbrek hastalığı bazı hastalarda yavaş seyir gösterirken bazılarında ise kısa sürede son döneme ulaşmaktadır, bu ilerleme etyolojiye ve hastaya göre değişiklik göstermektedir. Yaş, cins, ırk, bazı genetik faktörler ve bazal böbrek fonksiyonları gibi değiştirilemeyen faktörler böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunurlar (1). Yaş ilerledikçe bazal böbrek fonksiyonlarında meydana gelen bozulma diyalize giren popülasyonun en önemli kısmının neden yaşlılar tarafından oluşturulduğunu açıklamaktadır (9,10). Erkek cinsiyetin KBY'ne neden olan hastalıklara daha yatkın olduğu ve seyrin daha hızlı gittiği de bilinmektedir. Proteinüri, hipertansiyon, kan şekeri yüksekliği, sigara, dislipidemi, kalsiyum-fosfor dengesi ve anemi gibi değiştirilebilir faktörlerin kontrolü GFH'daki azalmayı geriletebilmektedir (1).

## ÜREMİK SENDROMUN PATOGENEZİ

Klinik semptom ve bulgular böbrek yetmezliğinin gelişme derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilgilidir. Glomerüler filtrasyon hızı 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. KBY’nde etkilenmeyen sistem ve organ yok gibidir. Üremik semptomların ortaya çıkışında molekül ağırlığı değişen solütlerin birikmesi sorumlu tutulmaktadır (10).

Üreminin gelişiminde sorumlu tutulan solütler üremik sendroma yol açtıklarında üremik toksin olarak adlandırılır. Başlıca üremik toksinler tablo -3 de özetlenmiştir.

TABLO- 3 Üremide biriken toksik solütler (11).	
Üre	pirimidin deriveleri
Fenol	guanidino bileşikleri
İndol	Beta 2 mikroglobulin
Skatol	alifatik aminler
Hormonlar	hippurate esterleri
Poliaminler	middle moleküller
Eser elementler	aromatik aminler
Serum proteinazlar	

Üremik toksinler kimyasal ve fiziksel özelliklerine göre üç gruba ayrılırlar;

1. Küçük, suda çözünen, proteine bağlanmayan bileşikler (üre gibi)
2. Küçük, yağda çözünen ve/veya proteine bağlanan bileşikler (fenol. gibi )
3. Büyük, orta molekül ağırlıklı solütler ( beta 2 mikroglobulin gibi) (12,13).

## 1. KÜÇÜK SUDA ÇÖZÜNEN BİLEŞİKLER

**Üre:** Protein metabolizmasının esas son ürünüdür ve karaciğerde kompleks bir kimyasal reaksiyon sonucu oluşur. Üre yapım hızı doğrudan doğruya protein katabolizma hızı ile ve diyetle protein alımı ve karaciğer fonksiyonları ile ilişkilidir. Üreminin semptomlarına yüksek üre düzeylerinin yol açtığı eskiden beri bilinmektedir. Nefrektomize periton diyalizi ile tedavi edilen köpeklere diyaliz solüsyonlarına üre eklenerek kan üre azotu (BUN) değerleri 173 ve 224 mg/dl arasına çıkarıldığında, kuvvetsizlik, anoreksi ve dikkatte azalma gibi semptomlar meydana gelmiştir (14). Aynı şekilde uygulamanın devamında kusma, hemorajik diyare, hipotermi ve ölüm gerçekleşmiştir. Merrill ve Hoigne insanlarda diyalizata üre eklendiğinde hiçbir toksisite belirtisi olmadığını gösterdiler (15). Fakat Johnson ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında BUN düzeyleri 140 ile 200 mg/dl arasındaki değerlerde iken kuvvetsizlik, hastalık hali, letarji, kanama diyatezi gözlemlenmişlerdir (16). Yapılan çoğu çalışmalarda ürenin bir toksin olduğu belirtilmiştir. Bulantı-kusma, halsizlik, kanama gibi üremik semptomlar üre intoksikasyonu sonucu oluşmasına rağmen, diğer üremik semptomlar yüksek üre düzeyleri tarafından oluşturulamamıştır.

Üre, tam bir üremik toksin olma kriterini taşımamaktadır. Üremik durumda ürenin biyokimyasal ve fizyolojik yan etkileri iyi bilinmektedir.

Üre, volüm sensitif hücresel transport yolları içeren bir çok hücrede ve insan eritrositlerindeki Na-K-2Cl kotransportunu inhibe eder (17). Na-K-2Cl kotransport her yerde olan hücre volümü ve extrarenal potasyum regülasyonu gibi çok sayıda hayati fonksiyonları yerine getiren bir süreçtir.

Üre aterosklerozun gelişiminde rol oynayan makrofajlarda posttransport düzeyde nitrik oksid sentezini inhibe eder (18). Üre osmotik olarak çok önemli aktif bir solüttür. Diyaliz esnasında plazma seviyesi kısa sürede çok hızlı düşürülürse diyaliz disequilibrium sendromuna yol açar.

Üre, guanidino suksinik asit gibi bazı guanidinlerin öncüsüdür. Renal yetmezliğin ilerlemesi ile üreden spontan olarak siyanata dönüşüm artar. Siyanatların aktif formu olan isosiyanik asit ve karbamolatize proteinlerin yapısı ve fonksiyonlarını değiştirerek etki eder (19).

Üre klirensi hemodiyaliz hastalarında klinik gidiş ile yakından ilgilidir (20).Yüksek üre düzeyi uygun protein alımı ile ilgilidir. Düşük üre düzeyi düşük protein alımı ilgilidir ve prognoz ile ters ilişkilidir (21).

**Guanidinler:** Arginin metabolitlerinin geniş bir grubudur ve üremik hastaların serumlarında ve çeşitli dokularda birikir (22). Guanidino suksinik asit ve guanidino propionik asit nötrofil süperoksit üretimini inhibe eder (23). Guanidin bileşikleri lökositler üzerine pro ve antiinflamatuvar etki yapar (24). Guanidino suksinik asit, gamaguanidin butirik asit, metilguanidin, homoarginin ve kreatinin hayvanlara sistemik veya serebroventriküler verildikten sonra nöbete sebep olurlar (25).

Guanidin bileşiklerinin karışımı natural killer hücre yanıtını süprese eder (26).

Guanidinler deamidasyon / isomerasyon ile proteinlerin yapısında zarara yol açarlar ki bu da homosisteinlere bağlanmayı azaltır (27).

**Okzalit:** Aşırı okzalit birikimi primer okzalüri dışında yaygın değildir (28). Primer okzalüri olmayan KBY li hastalarda serum oksalat düzeyi normal sağlıklı insanlara göre 40 kat daha fazla artmıştır (29 ). Sekonder okzalozis, yetersiz dializ yapan erken renal replasman tedavisi başlanan hastalarda çeşitli dokularda kalsiyum okzalit şeklinde birikmesi ile karakterizedir (30). Askorbik asit, çikolata, yeşil yapraklı bitkilerin aşırı tüketilmesi ile ilgilidir. Diyalizde temizlenmesi üreye benzer özelliktedir ve klasik diyaliz yöntemiyle kolayca uzaklaştırılır. Ancak serum düzeyleri normal bireylere nazaran daha yüksektir (31).

**Fosfor:** Yüksek serum fosfor düzeyi, pruritus ve hiperparatroidizmle yakından ilişkilidir ve üremik sendromun göstergelerinden biridir. Yüksek fosfor düzeyi 1- alfa hidroksilazı inhibe ederek aktif vitamin D metaboliti olan calcitriol oluşumunu engeller (32). Fosfor retansiyonu ayrıca intestinal disfonksiyonu ve intestinal villi proliferasyonunda azalmaya sebep olarak poliamin metabolizmasını değiştirir (33). Serum fosfor konsantrasyonu protein metabolizması ve protein alımı ile ilgilidir. Yüksek fosfor düzeyi CaxP çarpımını artırarak dokularda Ca depolanmasına yol açabilir.

**Metabolik asidoz:** Metabolik asidoz son dönem böbrek yetmezliğinde bazı anormalliklere katkıda bulunur. Metabolik asidoz kaslarda erimeye, kemik mineral kaybına, çocuklarda büyüme geriliğine sebep olur (34).

**Kreatinin:** Kreatinin renal hasarın bir göstergesi olmasına rağmen, yan etkileri açısından çok az bulgu vardır (35).

**Poliaminler:** Üremide serumda artmıştır. İştahsızlık ve kusmaya yol açabilir. Merkezi sinir sistemi üzerine etkileri vardır (35).

## 2. PROTEİNE BAĞLI BİLEŞİKLER

**P-cresol ve P- cresil fosfat:** P-cresol molekül ağırlığı 108 Dalton olup lipofilik üremik toksinlerin prototipidir. Proteine kuvvetli bağlanmasından dolayı klasik diyalizle uzaklaştırılması zordur (36). P-cresol protein metabolizmasının son ürünüdür ve intestinal bakteriler tarafından trozin ve fenilalanin metabolizmasından üretilir (37). P-cresol hepatositler üzerine toksik etki gösterir. Dopamini norepinefrine dönüştüren  $\beta$  hidroksilaz enzimini ve hepatik alüminyum alımını inhibe ederler (38). Çeşitli metabolik süreçleri etkileyerek, platelet aktivating factor ve serbest radikal oluşumunu, endotel hücrelerinin inflamatuvar sitokinlere cevaplarını, endotel proliferasyonu ve tamirini inhibe ederler (39). Ayrıca nöronal fonksiyonları etkiler. Bazı çalışmalar serum p-cresol konsantrasyonunun hastalığın gidişiyle ilgili bir parametre olduğunu göstermiştir. Üremik klinik semptomlar, mortalite, infeksiyon sebebiyle hastaneye yatış sıklığını içeren durumların bir parametresi olarak da gösterilmiştir (40).

**Homosistein :** Homosistein, metionin veya sisteinin metabolizması sonucu oluşan sülfür içeren amino asittir. Homosistein plazma, eritrositler, karaciğer hücreleri ve diğer organlarda bulunur (41). KBY'li hastaların serumlarında homosisteini de içeren sülfür içeren amino asit düzeyleri yüksektir. Bu renal yetmezliğin derecesiyle yakın ilişkilidir. Homosistein yüksekliği normal bireylerde kardiyovasküler hastalık

için bağımsız risk faktörü iken, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yaygın kardiyovasküler risk faktörüdür (42). Homosistein aterosklerozun belirgin ayırt edici özelliği olan damar düz kas hücrelerinde proliferasyonunu artırır (43). Ayrıca çeşitli damar duvarlarında antikoagülan fonksiyonları bozarak trombogenezisi artırır (44).

Bir çalışmada yüksek homosistein düzeyinin kronik inflamatuvar malnutrisyon sendromu olmadan kötü beslenme ve inflamasyonla ilgili olduğu bulunmuştur (45).

**İndol:** İndol intestinal florada triptofan metabolizmasının bir son ürünüdür. İndol karaciğerde indoksil sülfata metabolize edilir. İndoksil sülfat normal böbrekte organik anyon transporter-3 yoluyla salgılanır (46). Asidik ilaçların proteine bağlanmasını yarışma ve aktif tübüler sekresyonunu inhibe ederek toksisitesini artırır (47). Birikmiş üremik solütler glomerüler skleroza sebep olurlar ve aynı zamanda intakt nefron kaybını artırır. Bu olaylara yol açan üremik toksinlerden bir tanesi de indoksil sülfattır (48). İndoksil sülfat endotel hücre proliferasyonunu ve tamirini inhibe eder.

**Furan proprionik asit:** Bu toksin sıçanlarda böbrekte kortikal tüpde para amino hippurik asit alımını inhibe eder ve bazı ilaçların, metabolitlerin, endojen organik asitlerin ekskresyonunu azaltır (49). Bazı nörolojik anormalliklerle ilgili olabilir.

### **3. ORTA MOLEKÜL AĞIRLIKLIL SOLÜTLER (MIDDLE MOLECULES)**

Molekül ağırlığı 500 Dalton üzerindedir ve üremik sendromdan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Bulgular orta molekül ağırlıklı solütlerin üremik sendromda morbitideyi artırdığını göstermiştir. Yirmiden fazla bileşik orta molekül ağırlıklı solüt olarak tanımlanmıştır (50).

#### **BETA 2 MİKROGLOBULİN (B2M)**

Molekül ağırlığı 11800 Daltondur. Major histokompatibilite antijeninin (MHC) bir komponentidir. B2M metabolizma ve degradasyonun sonucu olarak MHC den ayrılır

ve ekstraselüller sıvıya salınır. Normal insanda günlük üretim ortalama 150-200mg dır (51). Normal böbrek fonksiyonları olan insanlarda günde yaklaşık olarak 340 mg filtre olur, %99.9 u proksimal tübülüslerde rezorbe olur ve idrarla maksimal atılım yaklaşık 370 mikrogram /24saattir (52). Normal serum konsantrasyonu 1-3 mg/L arasındadır. B2M hem normal hem de üremik kişilerde 150 -200 mg/gün hızında üretilir (53). B2M glomerüler filtrasyonun düşmesi veya hiç olmaması, ve buna bağlı olarak renal tübüler katabolizmanın azalması böbrek yetmezliğinde dolaşan B2M düzeyinde artışa sebep olur. Normalden 30-50 kat daha yüksek değerlere ulaşabilir. Kronik hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalarda 40-60 mg/L gibi yüksek serum düzeyleri bildirilmiştir. Standart periton diyalizi 100 mg / gün den daha az B2M' i uzaklaştırabilir (54). Hemodiyalizde low flux membranlar ile B2 M önemli ölçüde uzaklaştırılmaz. High flux membranlarda konvektif taşınma ve membran yüzeyine adsorbsiyonla küçük miktarlarda uzaklaştırılabilir (55). Zaman içerisinde B2M birikimi diyalize bağlı amiloidoz gelişimine yol açabilir.

İleri glikolizasyon ürünleri (Advanced glycosylation end product) (AGE) B2M' in moleküler patofizyolojik yapısını etkileyebilir. Amiloidozlu hemodiyaliz hastalarında ileri glikolizasyon son ürünler ile değiştirilmiş B2M molekülleri tespit edilmiştir (56). Ayrıca bu bileşiğin monosit migrasyonunu ve sitokin sekresyonunu artırdığı ve eklem/kemikte yıkıma yol açan inflamatuvar yanıtı başlattığı gösterilmiştir (57).

Serum B2M düzeyi periton diyaliz hastalarında, hemodiyaliz hastalarından daha düşüktür. Bu periton diyaliz hastalarında endojen rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunmasından kaynaklanabilir (58). Böbrek transplantasyonundan sonra diyaliz amiloidozu kaybolmasına rağmen, kemik kisti ve dokudaki B2M birikimi gibi altta yatan patolojik süreç kalır (59).

HEMO çalışmasının post-hoc analizinde serum B2M düzeyinin mortalite ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Prediyaliz düzeylerinde her 10 mg /L artış tüm sebeplerdeki mortaliteyi %11 artırmaktadır (60). Bu sonuçlar B2M düzeyinin ölçümünün orta molekül ağırlıklı solütlerin klirensi için bir gösterge olabileceğini desteklemiştir.

**Paratroid hormon:** Paratroid hormon (PTH) molekül ağırlığı yaklaşık 9000 Dalton dur. Major üremik toksin olarak bilinir. Son dönem böbrek yetmezliğinde serum düzeylerindeki artış paratroid bezinde aşırı sekresyondan ziyade renal yıkımının azalmasından kaynaklanır. Aşırı yüksek PTH düzeyi hemen hemen her organ fonksiyonunda bozukluğa sebep olan intrasellüler kalsiyum düzeyinde artışa yol açar (61). Toksik etkisiyle anemiye, trombosit disfonksiyonuna, ensefalopatiye, nöropatiye, kardiyomiyopatiye ve glukoz intoleransına sebep olabilir.

**İleri glikozillenmiş son ürünler :** ( Advanced glycosylation end products, AGE)

Glukoz ve diğer şekerlerin dehidratasyon ve kimyasal yeniden düzenlenme yoluyla nonenzimatik serbest amino gruplarının değiştirilmesi ile oluşur (62). Üremik sendromda küçük karbonil öncülerinin konsantrasyonunun artması ile birikirler. Üremik sendrom karbonil bileşiklerin oksidasyonun artması veya detoksifikasyonun azalması sonucu karbonil stresin artmasıyla ilgili bir durum olarak tanımlanabilir (63).

IL-6, TNF alfa ve gama interferon yoluyla inflamatuvar reaksiyona sebep olurlar (64).

B2M'i değiştirerek diyaliz amiloidozunun oluşumunda rol alır. Endotel kaynaklı vazodilatör, antiagregan, antiproliferatif faktör görevi olan nitrik oksidi kimyasal olarak inaktive ederler (65).

**Diğer orta moleküller:** Artmış leptin düşük protein alımı ve yağsız doku kaybına sebep olur. Serum leptin düzeyi ile üremi arasında ters, C -reaktif protein arasında direkt bir ilişki vardır (66).

## **KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN SEMPTOM VE BULGULARI**

Üremi, organizmanın tüm sistemlerinde böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yansıtan belirti ve bulgulardan oluşan sistemik bir intoksikasyonu gösteren bir sendromdur. GFH 35- 50 ml/dak altına inmedikçe hastalar semptomsuzdur. Genellikle ilk semptom noktüridir. Noktüri idrarı konsantre etme yeteneğindeki azalma ve diürenal ritmin bozulması ile ilgilidir. GFH daki azalma ile birlikte nefron



başına düşen solüt yük artışı nedeniyle hastalar gece idrara çıkmaya başlarlar. Üzerine eklenen uyku bozuklukları sebebiyle gece yatınca salgısı artan antidiüretik hormon salınımının bozulması da noktüriye katkıda bulunmaktadır (67). Üremik sendrom tüm sistem ve organları etkilemektedir.

**Nörolojik Bulgular:** Davranış bozuklukları, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, uyku bozuklukları, nöromusküler irritabilite, periferik nöropati, başağrısı, irritabilite akatizi, kramplar, demans, depresyon, yorgunluk, huzursuz bacak sendromu, psikoz, konvülzyon, stupor, koma.

**Gastrointestinal sistem:** İştahsızlık, tat alma bozuklukları, bulantı, kusma, hıçkırık, stomatit, gastrointestinal ülserler ve kanama, parotit, kilo kaybı, pankreatit,

**Solunum sistemi:** Plörit, dispne, ortopne, öksürük, hemoptizi, uyku apne sendromu, akciğer ödemi.

**Kardiyovasküler sistem:** Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, hipotansiyon, assit, ödem, perikardit, aritmiler, kardiyomegali, kalpte iletim defektleri, kardiyomiyopati, azalmış diyastolik kompliyans, hızlanmış ateroskleroz.

**Kas –iskelet sistemi:** Artralji, artropatiler, proksimal miyopati, periartiküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları, karpal tünel sendromu, kas güçsüzlüğü, adinamik kemik hastalığı, vitamin D metabolizması bozuklukları, osteitis fibroza osteomalazi, osteoporoz, amiloidoz.

**Endokrin sistem:** Büyüme geriliği, hiperprolaktinemi, insulin direnci ya da sensitivitesi, hiperglisemi, hipoglisemi, dislipidemi, glikoz intoleransı, hiperparatroidi, impotans, azalmış libido, T3 ve T4 düzeylerinde düşüklük, hiperürisemi, malnütrisyon.

**Cilt:** Kserozis, pigmentasyon, kaşıntı, üremik frost, gecikmiş yara iyileşmesi, tırnak atrofisi.

**Hematolojik sistem:** Anemi, trombosit fonksiyon bozuklukları, immun defektler, kanama, hiperkoagülabilité.

**Sıvı elektrolit bozuklukları:** Hipovolemi, hipervolemi, metabolik asidoz, hiponatremi, hipernatremi, hiperkalemi, hipokalemi, su intoksikasyonu, hipermagnezemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperkalsemi.

**Diğer:** Üremik ağız kokusu, kilo kaybı, hipotermi, akkiz renal kistik hastalık.

## **TANI**

Serum kreatinin ve kan üre düzeylerinde artma, veya kreatinin klirensinde azalma ile böbrek yetmezliği tanısı konur. Akut ve kronik böbrek yetmezliğinin ayrımı gereklidir. Böbrek küçüklüğünün radyolojik olarak tespit edilmesi, anemi, üremik kemik hastalığı, daha önce bilinen böbrek hastalığının olması kronik böbrek yetmezliği tanısını koydurur. Semptomların uzun süreli olması ve palyatif önlemlerle tamamen giderilememesi de hastalığın kronik olduğunun dolaylı göstergeleridir (68).

## **TEDAVİ**

KBY sürecindeki hastaya yaklaşımlar bir çok faktörü içermektedir. Böbrek rezervlerini saptamak, geri döndürülebilir faktörleri düzeltmek, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) evresinde diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavi yöntemlerini uygulamak hastalık tedavisinde ana basamaklardır. Transplantasyon günümüzde SDBY tedavisinde altın standardı oluşturmaktadır. Diyalize göre daha efektif ve maliyeti daha düşüktür (69,70). Temel sorun transplantasyon yapılacak böbrek bulmada zorluktur. Bu sebeple diyaliz tedavileri

renal replasman amacıyla en sık başvuru alan yöntemlerdir. Temel olarak iki diyaliz yöntemi vardır.

1.Hemodiyaliz

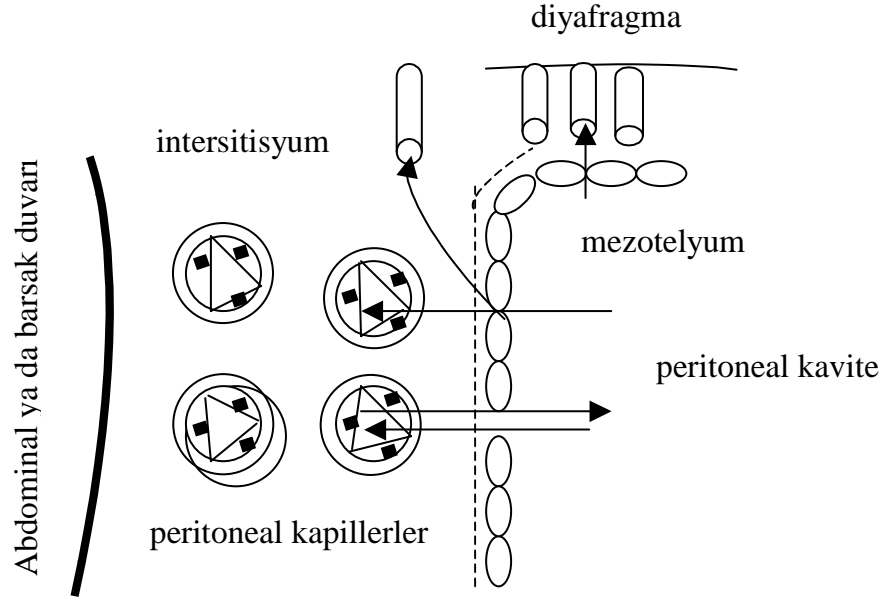
2.Periton diyalizi

Bu iki diyaliz yönteminin hangisinin daha iyi olduğu daha uzun hasta sağ kalımı sağladığı net değildir (71). Periton diyalizinin hemodiyalize eşit hatta seçilmiş gruplarda daha üstün olduğu gösterilmekle beraber birbirlerine göre bazı avantajları, ve dezavantajları vardır (72).

**A. Hemodiyaliz:** Hemodiyaliz bir diyalizör vasıtasıyla solüt moleküllerin temizlenmesi esasına dayanan bir yöntemdir. Yarı geçirgen bir membrandan oluşan diyalizör suyun ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin geçişine izin verirken, protein ve kan hücreleri gibi daha büyük solütlerin geçişini engeller. Membran boyunca solüt transportu difüzyon ya da ultrafiltrasyona dayalı konveksiyonla gerçekleşir (73,74). Hemodiyaliz için hastalara efektif çalışan, yüksek kan akımına izin verecek arteriyö - venöz fistül oluşturulması gereklidir. Hemodiyalizle vücuttan üre başta olmak üzere toksik maddeler uzaklaştırılmakta ve ultrafiltrasyon ile istenildiği kadar sıvı çekilmektedir. Diyaliz için ayrıca ideal temizlikte su sistemi, içeriğindeki elektrolit konsantrasyonu ayarlanabilen diyaliz sıvısı ve hemodiyaliz makinesi de gereklidir. Hemodiyaliz tedavisi her hasta için ayrı planlanmalı diyaliz sıvısı içindeki elektrolit konsantrasyonları ihtiyaca göre değiştirilebilmelidir. Renal replasman tedavisi için hemodiyalizin seçilmesinde hasta uyumu, altta yatan hastalık, damar yapısı gibi hastaya ait faktörler önemli rol oynamaktadır. Diğer renal replasman yöntemleri gibi hemodiyalizin seçimi de hasta ve hekimin birlikte karar vermesini gerektirir.

**B. Periton diyalizi:** İlk kez 1923 yılında böbrek yetmezliği olan bir kadın hastaya Ganter tarafından uygulanmıştır (75). Maxwell 1959 yılında peritoneal kaviteye yerleştirdiği basit bir kateter aracılığı ile uygun şekilde hazırlanmış diyaliz sıvısı kullanarak aralıklı periton diyalizini gerçekleştirmiştir (76).

**PERİTON YAPISI:** Periton mezenterial kökenli seröz bir zarıdır. Yüzey alanı erişkin bir insanda 1.7-2.08 m<sup>2</sup> arasındadır (77) . Karın duvarına komşu olan pariyetal ve iç organlara komşuluk yapan visseral periton olmak üzere iki kısımdan oluşur. İki periton arasındaki kısım peritoneal kavite olarak adlandırılır.



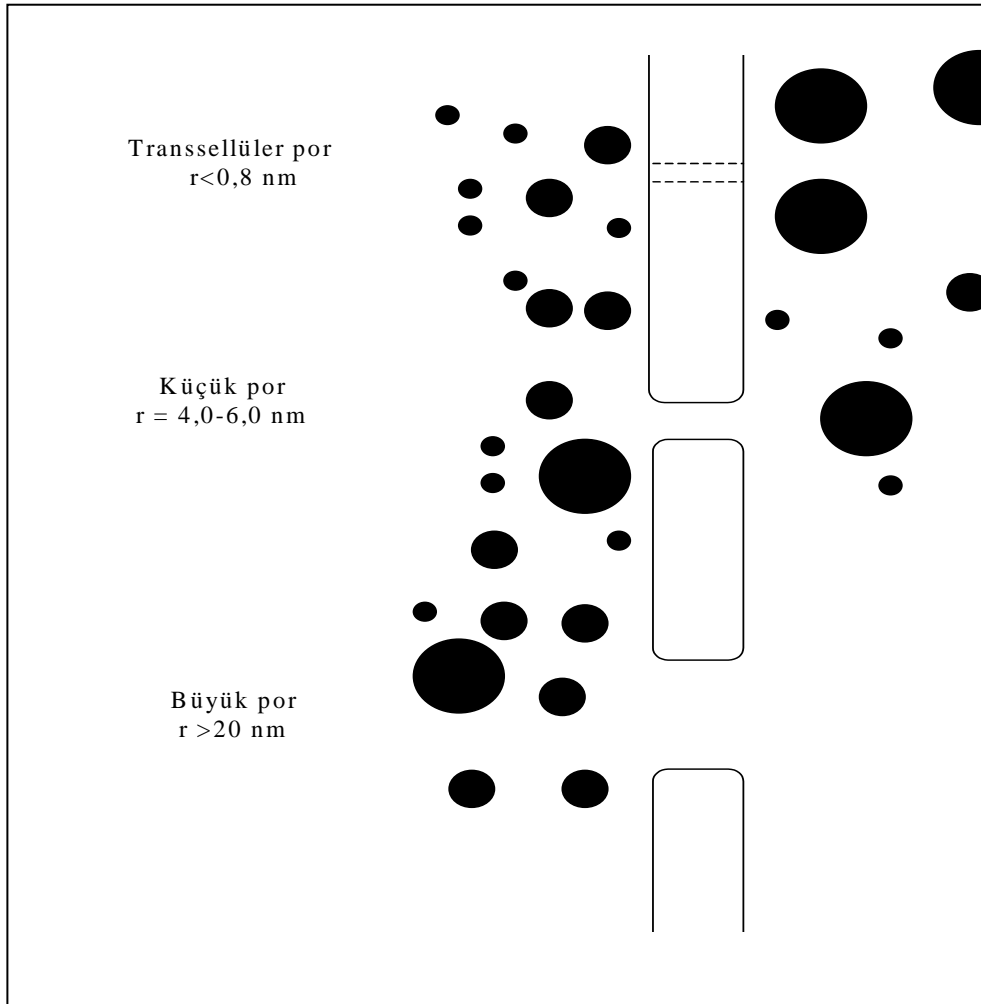
Şekil 1. Periton membranının yapısı (78)

Normalde bu alan 100 ml den az sıvı içermektedir. Peritoneal kavitenin lümene bakan yüzü mezotelyal hücre tabakasıyla kaplanmıştır. Bu bölge kan ve lenf damarları ile ilişki içindedir. Bazı insanlarda periton omentum ve mezenter bölge şeklinde farklılaşmış olabileceğinden efektif periton alanı bir m<sup>2</sup>'nin altında bile olabilir. Daha önce geçirilmiş infeksiyonlar ve cerrahi girişimler de efektif alanın azalmasına yol açabilir. Periton membranı ve intraperitoneal organları besleyen vasküler ve lenfatik sistem peritona sıvı ve solüt akışını sağlayan kompleks ve etkili bir sistemdir. Visseral peritonun arterel beslenmesi çölyak arter, superior mezenterik ve inferior mezenterik arterden sağlanırken, pariyetal periton circumfleks, iliak, lomber, interkostal ve epigastrik arterden beslenmektedir. Visseral peritoneal venler portal vene, pariyetal peritoneal venler ise sistemik venlere dökülürler (78).

Periton membranı boyunca solüt transferi iki temel mekanizma ile gerçekleşir. Diffüzyon ve konveksiyon. Diffüzyonla gerçekleşen solüt transport hızı peritoneal kapillerler ile diyaliz sıvısındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak gerçekleşir. Peritoneal difüzyon, konsantrasyon gradiyenti, efektif peritoneal yüzey alanı, intrinsek peritoneal membran direnci ve ilgili solütün molekül ağırlığına bağlıdır. Üre (molekül ağırlığı MA 60 D), kreatinin (MA 113 D.) ve ürik asit gibi düşük molekül ağırlıklı solütlerin transportu albumin gibi (MA 69000 D. ) büyük molekül ağırlıklı solütlere göre daha kolaydır. Bu özellikle düşük osmolaliteli diyaliz

solüsyonları kullanıldığında daha belirgindir. Diffüzyonun genel olarak peritoneal kan akımına bağlı olmadığı bilinmektedir. 50 -100 ml/dak kan akımı solüt klirensi için yeterli değildir. Periton diyalizinde difüzyon kan akımından çok diyalizata bağlıdır.

Konveksiyon 50-500 Da ağırlıklı moleküllerin transportunda önemlidir. Albumin ve daha büyük molekül ağırlıklı proteinlerin transportu kısıtlı difüzyon, hidrostatik basınçla konveksiyon veya her ikisinin kombinasyonu ile olur. Peritoneal transportu anlayabilmek için çeşitli matematik modeller ortaya atılmıştır. Kalen' in membran modeli (79), Flessner ve arkadaşlarının kapiller dağılım teorileri (80), ve üç por modeli (81). Günümüzde en çok kabul gören model üç por modelidir.



Şekil 2 Üç por modeline göre periton membranı (78)

**Üç por modeli:** Klinik gözlemlerle doğruluğu gösterilmiş olan bu model peritoneal kapillerlerin peritoneal transport için kritik bir bariyer olduğunu ve bu bariyerden su ve solüt transportunun üç farklı boyuttaki porlar yoluyla gerçekleştiğini göstermiştir.

**1. Transsellüler porlar:** Çapları 0.8 nm'den küçük porlardır. Bunlar sadece su transportundan sorumludurlar. Solüt geçişine izin vermezler. Aquaporinlerin karşılığı olarak düşünülmektedir. Yüzey alanının %1-2 sini kaplamasına rağmen transkapiller ultrafiltrasyonun yaklaşık %50 si bu porlar aracılığıyla gerçekleşir. Sayıları en fazla olan porlardır.

**2. Küçük porlar:** Çapları 4.0-6.0 nm arasındadır. Endotel hücreleri arasındaki yarıklardır. Sayıları oldukça fazladır. Bunlar üre, kreatinin, sodyum, potasyum gibi küçük solütlerin transportundan sorumludur. Protein geçişine izin vermezler. Albumin yüksek konsantrasyonlarda ise bu porlardan geçebilir.

**3. Büyük porlar:** Çapları 20-40 nm arasındadır. Sayıları azdır. Venüler endotelial gap de denir. Proteinler gibi makromoleküller, endotelyumda büyük yarıklar halinde olan bu porlardan konveksiyonla taşınırlar.

**Ultrafiltrasyon:** Hipotonik peritoneal kapillerlerden osmotik gradiente göre nispeten hipertonic diyaliz solüsyonuna doğru olmaktadır. Hipertonik maddeler içeren periton diyaliz solüsyonları osmotik bir gradient oluşturur ve bu sayede vasküler kompartmandan peritoneal kaviteye sıvı hareketi olur. Periton membranı yarı geçirgen bir membranın fizyolojik özelliklerini taşır. Peritoneal yüzeydeki mikrosirkülasyon periton diyaliz solüsyonlarının hiperozmotik etkilerine direkt olarak maruz kalır. Diyaliz solüsyonu içerisindeki glukoz konsantrasyonu periton boşluğuna verildikten sonra emilmeye başlar ve konsantrasyonu gittikçe azalır. Sonuçta osmolarite ve ultrafiltrasyonda azalır. Osmotik eşitleme sağlanınca ultrafiltrasyon durur. Tüm bu seyir sırasında temel rolü mikrosirkülasyon oynar. Hipertonik solüsyonlarda maksimum net ultrafiltrasyon hızı elde edildiğinde efektif peritoneal kan akımı net ultrafiltrasyon hızından yaklaşık beş kat daha fazladır (78).

Periton diyalizi sırasında, peritoneal kavitenin içerisine ultrafiltrasyonla kümülatif sıvı transferi ile peritoneal lenfatiklerle periton dışına alınan sıvı arasındaki fark net transkapiller ultrafiltrasyondur. Suyun transkapiller ultrafiltrasyonu peritoneal membrandaki küçük porlar ve transsellüler porlar ile gerçekleşir. Özellikle transsellüler porlar total filtre edilen volümün en azından %40'ını ortaya çıkarır (82). Periton diyalizi süresince sıvı transportunun büyüklüğü hidrostatik ve osmotik basınçlar tarafından ve ayrıca lenfatik drenaj ile belirlenir. Transkapiller ultrafiltrasyon hızı peritonun hidrolik permeabilitesi, efektif yüzey alanı, hidrostatik basınç gradienti, kolloid osmotik ve kristaloid osmotik basınç gradiyentleri ile belirlenir. Hidrolik permeabilite ve yüzey alanı birlikte ultrafiltrasyon katsayısını oluşturur (83).

Periton Diyalizi yöntemleri

1. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD)
2. Aletli periton diyalizi (APD)

**1. Sürekli ayaktan periton diyalizi:** Bu diyaliz yönteminde hastalar karınlarına yerleştirilen kateter vasıtasıyla daha önce belirlenmiş solüsyonları belli zaman aralıklarında karın boşluğuna verirler. Kısmen basit, nispeten ucuz ve diyaliz makinesinden bağımsız olması sebebiyle çok tercih edilir. Sürekli bir tedavi ve sabit bir fizyolojik durum sağlar. Hastalar her gün ortalama altı saatte bir periton diyaliz solüsyonunu steril bir şekilde karın boşluğunu doldurur. Bekleme süresi sonunda karındaki sıvıyı boşalttıktan sonra yeni solüsyonu tekrar karın boşluğuna verir. Bu yöntemle karın hiç boş kalmaz ve döngüler her gün hasta tarafından evinde uygulanır. Vücut sıvı volümü ve hipertansiyon kontrolü genellikle sağlanır. SAPD'nin dezavantajları, çok sayıda işlem gereksinimi (genellikle günde dört kez), intraperitoneal basıncın artması nedeniyle dolum volümlerinin kısıtlanması ve solüt klirensinin kısıtlanmasıdır.

**2. Aletli periton diyalizi:** Diyaliz solüsyonunun hastanın periton boşluğuna verilmesi ve periton boşluğundan alınması için mekanik bir cihazın kullanıldığı periton diyaliz yöntemidir. Çeşitli tipleri olup başlıcaları şunlardır;

**Sürekli sıklık periton diyalizi (SSPD):** Bu yöntemde hasta gece uyurken 8-10 saat boyunca periton diyalizi makinesi yardımıyla 3-5 döngü diyalizat değiştirilir. Son döngüde verilen solüsyon gece tekrar makineye bağlanıncaya kadar tüm gün boyunca karında kalır. SSPD en önemli dezavantajları biraz kompleks ve pahalı makineye ihtiyaç duyulması ve gündüz değişiminin uzun süre beklemesine ilişkin komplikasyondur.

**Gece aralıklı periton diyalizi NIPD) :** Değişimler sadece gece hasta uyurken yapılır. Gündüz karın boş kalır. Bu yöntemde gece boyunca 5-8 döngü yapılır. En önemli dezavantajları maliyetinin yüksek olması ve gündüz değişiminin olmaması nedeniyle çoğu hastada yeterli solüt klirensi sağlama açısından yetersiz kalmasıdır.

**Tidal periton diyalizi (TPD):** Değişimler gece yapılır. Gündüz karın boştur. NIPD den farkı diyalizin etkinliğini arttırmak amacıyla genellikle iki ya da üç litrelik toplam değişim volümünün yarısı karında kalır, diğer yarısı ise makine yardımı ile 20-60 dakikada bir değiştirilir. Gece boyunca 5-8 döngü yapılır. Amacı standart APD de solüsyonun verilmesine ve drenajına eşlik eden normal diyaliz süresi kaybından kaçınarak küçük solüt klirensini arttırmaktır. En önemli dezavantajı yüksek volümlü diyalizat kullanılması sonucu maliyetinin yüksek olmasıdır.

**Aralıklı periton diyalizi (IPD):** NIPD gibi ancak her gün uygulanmayan bir yöntemdir. Gün aşırı veya haftada üç gün 8-48 saat boyunca uygulanır.

**Kronik periton diyalizinin hibrid tipleri:** Bunlar SAPD ve SSPD'nin kombine edildiği yöntemlerdir. PD plus therapy yönteminde, SSPD indeki uzun bekleme süreli gündüz değişimi, bir veya daha çok elle değişimle iki veya daha çok parçaya bölünür. Böylece hem değişim sayısı hemde ultrafiltrasyon volümleri artırılmış olur. Quantum PD ise uzun bekleme süreli gece değişimi makine yardımıyla ikiye bölünür. Temel olarak SAPD yöntemidir.



### **Periton diyalizinde kullanılan solüsyonlar:**

Periton diyaliz solüsyonları su, osmotik ajanlar, elektrolitler ve bazen farklı maddeler içerir. Diyaliz solüsyonlarının volümleri imalatçı firmaya göre değişmekle birlikte 1.5, 2, 2.5, 5 L lik volümler halinde bulunmaktadır. İdeal periton diyaliz solüsyonu:

- İçeriğindeki ozmotik ajanların absorpsiyonu minimal olmalı, tahmin edilebilir ve sürdürülebilir solüt klirensi olmalı
- Elektrolit ve nutrisyon desteği yapabilmeli,
- Asit –baz problemlerini düzeltebilmeli
- Pirojen ajan ve mikroorganizma bulunmamalı, toksik metal içermemeli
- Toksik olmayan metabolitlerine kolayca metabolize olmalı, periton zarına zarar vermemeli
- Düşük konsantrasyonda efektif olmalı,
- Absorpsiyonu metabolik sonuçlara yol açmamalı, eğer absorbe olursa nutrisyonel değerleri olmalı
- Peritoneal savunma mekanizmalarını inhibe etmemelidir
- Ucuz ve üretimi kolay olmalı (84,85).

**Tablo 4** Standart periton diyaliz solüsyonu içerikleri (86)

	Miktarı
Sodyum (mmol/L)	132- 134
Potasyum(mmol/L)	0-2
Kalsiyum(mmol/L)	1.0-1.75
Magnezyum(mmol/L)	0.25-0.75
Klorür (mmol/L)	95-106
Asetat (mmol/L)	-
Laktat (mmol/L)	35-40
Glikoz(g/dl)	1.36-4.25

Periton diyaliz solüsyonlarında osmotik bir ajan olarak glikoz bilinen, nispeten emin ve ucuz, aynı zamanda kalori kaynağıdır. Kolayca absorbe olması hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperlipidemi, kilo artışı ve uzun dönemde olası periton zarı hasarına eğilimi artırması gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilir (87). Yüksek glikoz konsantrasyonları, glikoz yıkım ürünleri ve düşük pH peritoneal defans mekanizmalarını etkileyebilir, bakterisidal aktiviteyi ve fagositozu bozabilir (88). Glikozun birçok yan etkisinin olması periton diyalizi solüsyonlarında osmotik ajan olarak farklı madde arayışına neden olmuştur. Glikoz dışında gliserol, sorbitol gibi düşük molekül ağırlıklı ajanlar ve albumin, sentetik polimerler (dextran sülfat, poliakrilat), plazma yer değiştiriciler, (jelatin, hidroksi etil nişasta) glikoz polimerleri (icodextrin) gibi yüksek molekül ağırlıklı osmotik ajanlar sayılabilir. Günümüzde nişasta kökenli yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoz polimeri olan ikodextrin yaygın olarak kullanılmaktadır (86).

## **PERİTONEAL EŞİTLENME TESTİ**

Peritoneal eşitlenme testi (PET) periton diyaliz hastalarında periton membranı transport fonksiyonlarının semikantitatif ölçüm yöntemidir (89, 90). Solütlerin peritoneal kapillerler ve diyalizat arasındaki eşitlenme hızlarına dayanarak solüt transport hızları ölçülmektedir. Diyalizat (D) ve plazmadaki (P) solüt konsantrasyon oranları (D/P oranı) belirli zamanlarda ölçülerek solüt dağılımlarının eşitlenmesi belirlenir. Glikozun diyalizattan kana hızla geçmesi ve metabolize olması yüzünden D/P oranı glikoz için anlamlı değildir. Bu nedenle glikoz için belirli zamanlarda ölçülen diyalizat glikoz konsantrasyonu ile başlangıç diyalizat glikoz konsantrasyonu oranlanarak (Dt/D0) hesaplamalar yapılır. PET aynı zamanda ultrafiltrasyonu ve rezidüel volümleri ölçmeye yardım eder (91,92). Standardize edilmiş dört saatlik PET şu basamaklarda yapılır:

8-12 saatlik gece döngüsü yapılır.

Oturur pozisyonda gece döngüsü 25 dakikayı geçmeyecek şekilde boşaltılır.

İki litre %2.27 diyaliz solüsyonu 10 dakika içerisinde periton boşluğuna verilir. Her 400 ml infüzyondan sonra hasta sağa sola döner.

İnfüzyonun bittiği an 0. dakika kabul edilir ve 120. dakikada 200 ml diyalizat drene edilir. 10 ml örnek alınarak geri kalan 190ml tekrar peritoneal boşluğa verilir.

120. dakikada serum alınır.

4.saatin (240.dakika) sonunda periton boşluğundaki diyalizat 20 dakikayı geçmeyecek şekilde drene edilir.

Drene edilen sıvının miktarı daha önce alınmış olan 10 ml sıvıda göz önünde bulundurularak hesaplanır.

Alınan tüm örneklerden kreatinin, üre ve glikoz ölçümleri yapılır.

Kreatinin olmayan kromojenler kreatinin ölçümüne katkıda bulunacağından dolayı serum ve diyalizat kreatinin konsantrasyonları yüksek bir glikoz düzeyine göre düzeltilir.

Dt/D0 glikoz ve D/P kreatinin, üre ve ölçülmek istenen diğer maddeler hesaplanır (93).

Peritoneal transport özelliklerini belirlemek için PET periton diyalizi başladıktan sonra dört hafta içinde yapılmalı ve bir yıl sonra tekrarlanmalı.

PET periton diyalizi hastalarında aşağıdaki durumlarda yol gösterir.

Periton membranının transport (geçirgenlik) tipinin belirlenmesinde

Diyaliz dozunun ayarlanmasında

Periton diyaliz yönteminin ve solüsyonlarının seçimi

Periton membranının fonksiyonlarını izlemek

Akut membran hasarının tespitinde

Ultrafiltrasyon yetersizliğinin tespitinde

Yetersiz solüt klirensi nedenlerinin tespitinde

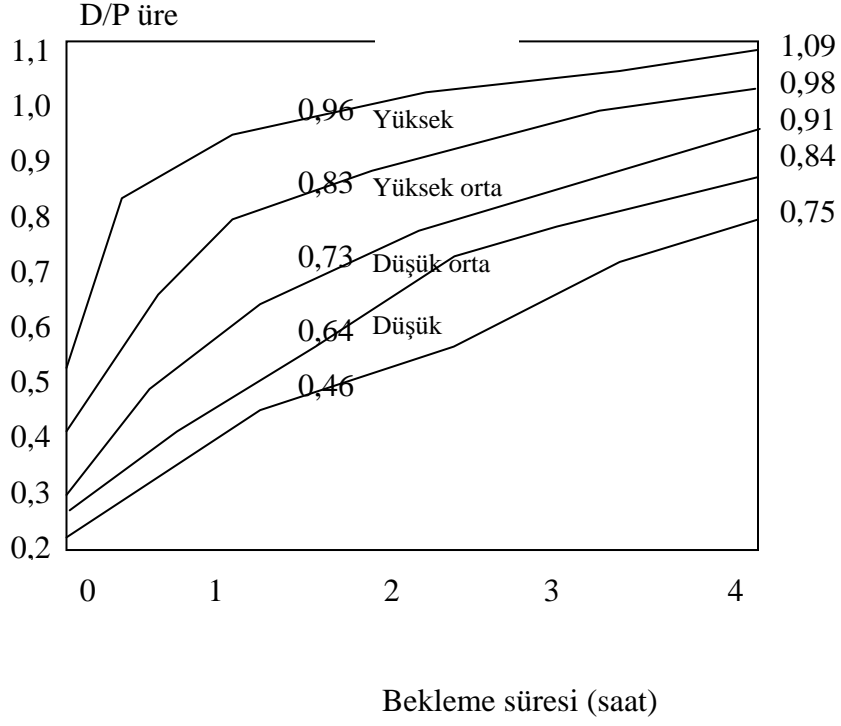
Bir solütün D/P oranının belirlenmesi

Erken ultrafiltrasyon yetmezliğinin tespiti

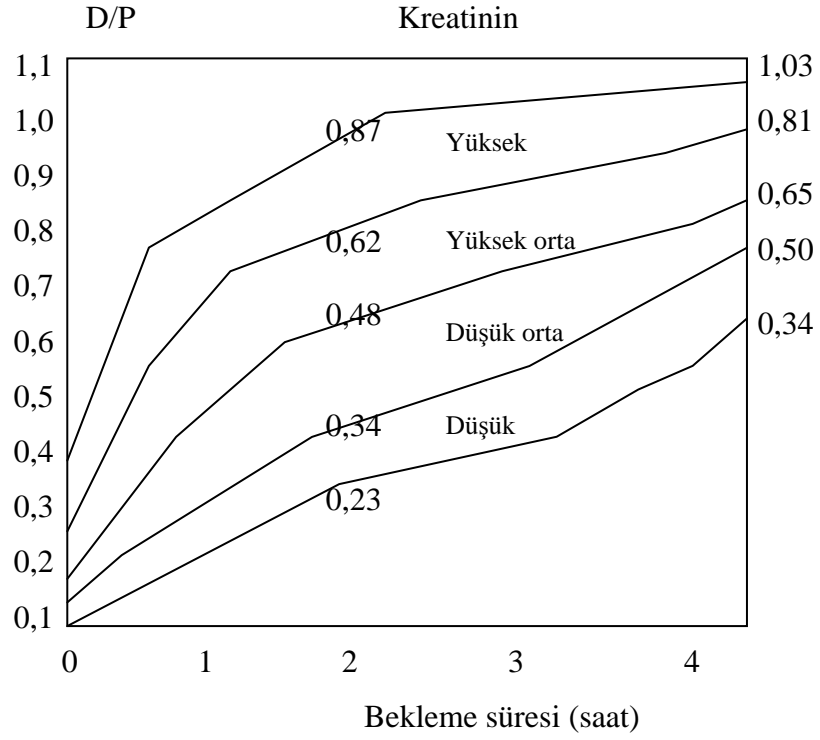
Sistemik hastalığın periton membran fonksiyonu üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde kullanılır (93).

Periton diyaliz hastaları periton membran özellikleri, dört saatlik ortalama kreatinin D/P oranlarına göre dört farklı gruba ayrılırlar. PET göre periton geçirgen özellikleri Tablo- 5 de gösterilmiştir.

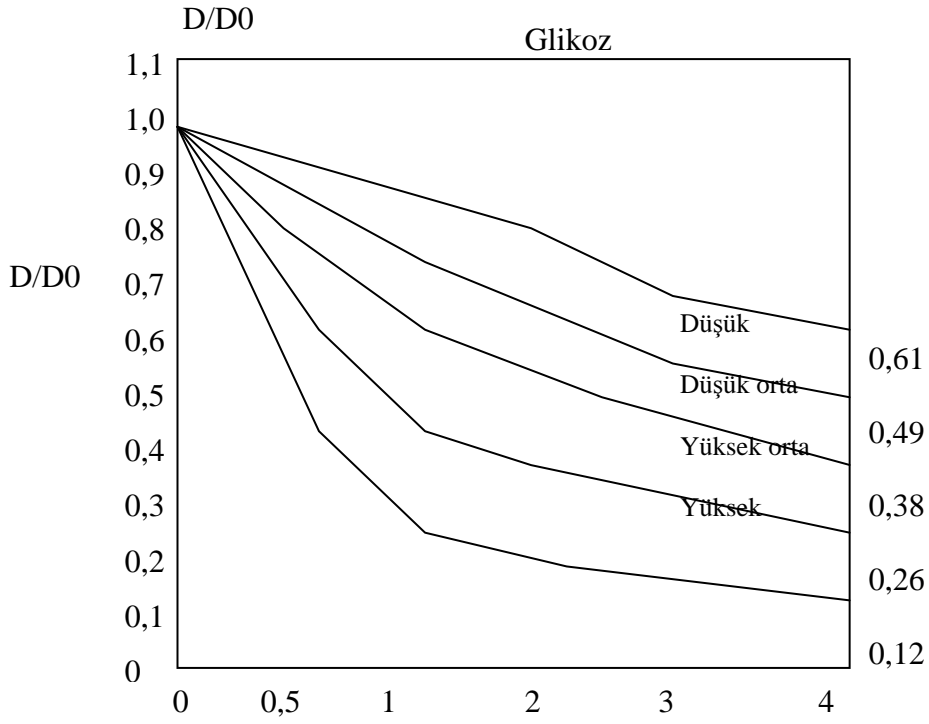
Üre, kreatinin ve glikoza göre PETdeğerlendirmesi Şekil 3,4 ve 5 de şematize edilmiştir (94).



Şekil -3 Üreye göre PET.



Şekil -4 Kreatinine göre PET.



**Şekil -5** Glikoza göre PET.

**Tablo- 5.** PET ne göre periton membran geçirgen özellikleri (94)

Solüt transportu	UF	SAPD ne tahmini yanıt
Yüksek	zayıf	yeterli
Yüksek orta	yeterli	yeterli
Düşük orta	iyi	yeterli
Düşük	çok iyi	yetersiz

**1. Yüksek geçirgen hastalar:** Daha geniş efektif peritoneal yüzey alanına veya daha yüksek intrinsik membran geçirgenliğine sahiptirler. Kreatinin ve ürenin tam ve en hızlı şekilde dengelenmesi gözlenir. Bununla beraber yüksek geçirgenler de diyalizattaki glikoz hızla kana diffüze olduğu için ultrafiltrasyon açısından ozmotik gradientlerini hızla kaybederler. Böylece yüksek geçirgenler en yüksek D/P Cr, D/P

üre ve D/P sodyum değerlerine sahiptirler, fakat ultrafiltrasyondaki D/D0 glikoz değerleri düşüktür. Düşük ultrafiltrasyon gerçekleşir. Bu hastaların diyalizattaki protein kayıpları da fazla olup serum albumin düzeyleri daha düşük olmaya eğilimlidirler.

**2. Yüksek orta geçirgenler:** Bu gruptaki hastalar ultrafiltrasyon ve diyaliz açısından yeterli düzeydedir. D/P Cr, D/P üre, D/P sodyum orta değerlere sahiptirler.

**3. Düşük orta geçirgenler:** Üre ve kreatinin dengelenmesi kısmen orta düzeyde, glikoz dengelenmesi ise daha yavaş olduğu için ultrafiltrasyon daha iyidir.

**4. Düşük geçirgenler:** Küçük bir efektif peritoneal yüzey alanına veya düşük membran geçirgenliğine sahiptirler. Üre ve kreatinin dengelenmesi daha yavaş olup tam değildir. Bu hastaların D/D0 glikoz oranları yüksek, net ultrafiltrasyonları iyi olmasına rağmen D/P üre, D/P Cr ve D/P sodyum oranları düşüktür. Serum albumin düzeyleri yüksek olmaya eğilimlidir.

PET yapılırken bir çok faktör yanlış sonuç vermesine neden olabilir. Faktörler arasında şunlar sayılabilir.

Rezidüel volüm

Hidrasyon durumu

Plazma glikoz düzeyi

Periton boşluğunda tam olayan karışma

Periton boşluğundan drene edilen sıvının saklanması ve

Glikoz ve kreatinin ölçümünde hatalar (95).

PET, periton diyalizi reçetesini yönlendirdiği gibi bir hastada gelişebilecek komplikasyonları önceden tahmin etmeye yardımcı eder.

Genel pratikte periton diyalizi hemodiyalizle karşılaştırıldığında en düşük düzeyde bir klirensin sürekli olarak sağlandığı bir diyaliz modelidir. Periton diyalizinde klirensi, difüzyonu, ultrafiltrasyon ve absorpsiyonu belirleyen çeşitli faktörler vardır.

**Peritoneal klirens:** Herhangi bir solüt için klirens, birim zamanda o solütten temizlenen plazma volümü olarak tanımlanır. Bu belli bir zaman diliminde çıkarılan solüt miktarının, o solütün aynı zaman dilimindeki plazma konsantrasyonuna bölünmesine eşittir. Dakikada mililitre veya periton diyalizinde haftada litre olarak ölçülür. Periton diyalizinde belirli bir solütün klirensi difüzyon artı ultrafiltrasyon eksi sıvı absorpsiyonu etkilerinin net sonucudur. Hemodiyalizde üre gibi küçük bir solütün klirensi tedavi sırasında nispeten sabittir. Bununla beraber periton diyalizinde hem difüzyonun hemde ultrafiltrasyonun en fazla olduğu değişim başlangıcında maksimum olmak üzere değişim işlemi ilerledikçe, hem ultrafiltrasyon, hemde difüzyon sırasıyla glikozun ozmotik gradienti ile ürenin konsantrasyon gradientinin kaybı nedeniyle, gittikçe azalmak üzere değişmektedir. Pratikte peritoneal klirens dakika, saat, günde veya haftada ölçülür. İdeali gün veya haftada ölçümdür (95).

Klinikte peritoneal klirens şöyle artırılabilir:

1. Periton diyalizinde kalınan zamanı maksimuma çıkarma (hasta karnını hiç boş bırakmamalı)
2. Konsantrasyon gradientini maksimuma çıkarma (APD olduğu gibi daha sık ve daha büyük değişim volümleri kullanma)
3. Etkif yüzey alanını maksimuma çıkarma ( daha büyük değişim volümleri kullanmak)
4. Peritoneal sıvı çıkarılmasını maksimuma çıkarma

Büyük değişim volümleri kandan diyalizata üre ve kreatinin difüzyonunu artırır, çünkü daha büyük volümler gradientin uzun süre yüksek kalmasını sağlar. Bununla beraber büyük volüm kullanıldığında D/P oranları biraz daha düşük olmaya eğilimlidir. Büyük volümlerin kullanılması halinde daha fazla membran katkıda bulunması nedeniyle efektif peritoneal yüzey alanı da artabilir. Periton diyalizinde kreatinin klirensi üreye göre zamana bağlıdır. Buna göre SAPD den gece aralıklı PD ye (NIPD) geçiş üre klirensine göre kreatinin klirensinde çok daha belirgin azalmaya neden olur, gece aralıklı PD den SSPD geçiş kreatinin klirensinde orantısız olarak daha fazla artışa yol açar (95).

## **Periton Diyaliz Yeterliliği**

Periton diyalizi yapan hastalarda diyaliz yeterliliğini değerlendirmek zordur. Hastanın kendini iyi hissetmesi, üremik semptomların olmaması ve biyokimyasal parametrelerin kabul edilebilir düzeyde olması klinik olarak diyalizin yeterliliğini destekleyen bulgulardır. Perikardit, bulantı ve kusma gibi üremik semptomların bulunması, kan üre azotunda (BUN) artış gibi faktörler üremik toksinlerin klirensinin yetersiz olduğunun göstergeleridir. Üre ve kreatinin kinetikleri kullanarak diyaliz yeterliliğini belirlemek mümkündür. Bu yöntemle hastalar hem daha objektif olarak değerlendirilir, hemde periton diyalizi yeterliliği hastaya göre standardize edilir. Bu amaçla hesaplanan ürenin haftalık Kt/V değeri ( $Kt/V_{üre}$ ) ve haftalık kreatinin klirensi (KKI) en çok kabul görmüş yöntemlerdir. Günlük total üre klirensi ( $Kt/V$ ) tüm gün boyunca drene edilen (peritoneal ve renal) sıvılardaki üre değeridir ve diyalizat ile idrardaki total üre miktarının plazma üresine oranıdır.  $(D/P_{üre})$  Formüldeki V ise ürenin dağıldığı total vücut suyudur. Formüldeki değerler yerine konularak bulunan değer yedi ile çarpılarak haftalık Kt/V bulunabilir (96). National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality (NKF-DOQI) rehberinde hedef haftalık total Kt/V değerleri 2 nin üzerinde ve hedef total kreatinin klirensi düşük ve düşük orta geçirgenliğe sahip membranlar için 50 L/hafta/1.73m<sup>2</sup> üzerinde iken yüksek ve yüksek orta geçirgenliğe sahip membranlar için ise 60 L/hafta/1.73m<sup>2</sup> nin üzerinde olması önerilmektedir (3).

Kt/V ile kreatinin klirensi değerleri her zaman korele değildir. Periton diyaliz yeterliliğini değerlendirirken hangi değerin daha önemli olduğu net değerdir. Peritoneal Kt/V değerleri 1.6 olan hastaların yaşam süreleri ile Kt/V değerleri 2.1 olanların yaşam süreleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı gösterilen bir çalışmada 1.6 nin üstündeki Kt/V değerinin hastaların yaşam süreleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı da bildirilmiştir (97). Hong-Kong çalışmasında da Kt/V değerinin hasta yaşam süresi üzerinde daha önemli olduğu ve bu değerin 1.7 nin üzerinde olması gerektiği vurgulanmıştır (98). Bu konu ile ilgili yeni hazırlanan klavuzlarda da haftalık total Kt/V değerleri en az 1.7 olarak önerilmiştir.



## HASTALAR VE METOD

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Semiha ve Asım Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi Periton diyaliz polikliniğinde takip edilen hastalar üzerinde ocak 2007- aralık 2007 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 49 hasta dahil edildi. 25 yüksek geçirgen hasta, 24 düşük-orta veya düşük geçirgen hasta (Düşük geçirgen grup) Hastalar bilgilendirilerek onayları alındı

Hastaların periton membranı geçirgenlik özellikleri PET yapılarak saptandı.

### 1.Peritoneal eşitleme Testi (PET)

Standardize edilmiş dört saatlik PET şöyle yapıldı. Test öncesi akşam hastalara saat 22.00'de %2.27 glikoz içeren 2000 ml diyaliz solüsyonu periton içerisine verildi. Gece boyunca karnında kalmış olan %2.27 glikoz içeren diyaliz solüsyonu 25 dakikayı geçmeyecek şekilde hastanede drene edildi. Hastanede tekrar %2.27 glikoz içeren diyaliz solüsyonu 10 dakikada infüze edildi. İnfüzyon sırasında her iki dakikada transfer set klemplenecek hasta sağa sola çevrildi. İnfüzyondan hemen sonra verilen solüsyonun 200 ml si dışarıya alındı. Bu sıvıdan 10 ml örnek alınarak geri kalan 190 ml tekrar hastaya infüze edildi. Örnek tüpünün üzerine PET1 yazılarak etiketlendi. İkinci saatte tekrar 200 ml diyalizat dışarıya alındı. Torba iyice karıştırılarak 10 ml bu sıvıdan tekrar örnek alındı ve PET2 olarak etiketlendi. Geri kalan 190 ml hastaya yeniden infüze edildi. Aynı anda hastadan kan alınarak PET kan olarak etiketlendi. Dördüncü saatte hastanın bütün sıvısı oturur pozisyonda ve 20 dakikada boşaltıldı. Torba karıştırılarak son örnek alındı ve PET3 olarak etiketlendi.. Drene olan miktar daha önce alınan toplam 30 ml sıvıda göz önünde bulundurularak

tartıldı. Diyalizat ve kandaki kreatinin ve glikoz değerleri ölçüldü. Çıkan sonuçlar Peritoneal Dialysis Adequest software (Baxter Healthcare Corp. Deerfield IL,USA) bilgisayar programı kullanılarak değerlendirildi.

Dördüncü saatteki D/P Cr değerlerine göre hastalar yüksek, yüksek orta, düşük orta, düşük geçirgen olarak dört gruba ayrıldı.Çalışma hastaları membran geçirgenliği yüksek olan 25 hasta bir grup, düşük- orta veya düşük olan 24 hasta (düşük geçirgen grup ) bir grup olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Bu iki grup hastanın 24 saatlik diyalizat volümü, diyalizattan beta 2 mikroglobulin ölçümü için örnek alındı. Serum BUN, kreatinin, albumin, beta2 mikroglobulin ölçümleri için kan örnekleri alındı. Hastaların 24 saatlik idrarı toplanarak miktarları öğrenildi, ayrıca idrarlardan örnek alındı. Serum ve diyalizat beta 2 mikroglobulin düzeyi nefelometrik yöntemle (Beckman Coulter Immage Nefelometri Sistem) çalışıldı.

## **2. Kt/V hesaplanması**

Hastalar testin yapılacağı günden bir gün önce 24 saatlik idrarlarını biriktirdiler. Bir önceki öğlen çıkan ve akşam çıkan sıvıları da biriktirildi. Gece taktığı solusyon hastanede drene edildi. Tüm sıvılar (24 saatlik drenaj ) karıştırılarak içinden 10 ml örnek alındı. Hastadan 10 ml kan alındı ve ağırlığı ölçüldü. Alınan diyalizat idrar ve kan üre değerleri ölçülmek üzere laboratuvara gönderildi. Haftalık total Kt/V :  $Kt/V = 7 \times \{ \text{idrar volümü (L/24\text{saat})} \times \text{idrarda üre (mg/dl)} + \text{diyalizat volümü(L/24\text{ saat})} \times \text{diyalizat üre (mg/dl)} \} / \text{vücut ağırlığı (Kg)} \times 600$  (kadınlarda 550) x kanda üre (mg/dl)

Formülü esas alınarak Peritoneal Dialysis Adequest software ( Baxter Healthcare Corp. Deerfield IL, USA ) bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı.

## **3. Kreatinin klirensi hesaplanması**

Haftalık toplam kreatinin klirensini hesaplamak için 24 saatlik diyalizat ve idrar örnekleri toplandı. Volümleri ölçülerek, kreatinin, glikoz ve üre ölçümü için 10 ml örnek alındı. Aynı zamanda serum kreatinin ölçümü için 5 ml kan örneği alındı.

Total kreatinin klirensi (TKK)

TKK =renal klirens + diyalitik klirensi

Renal kreatinin klirensi = idrar kreatinin konsantrasyonu (mg/dl) x24 saatlik idrar volümü (L) / plazma kreatinin konsantrasyonu (mg/dl )

Diyalitik kreatinin klirensi = Diyalizat kreatinin konsantrasyonu (mg/dl) x 24 saatlik diyalizat volümü / plazma kreatinin konsantrasyonu (mg/dl)

Diyalitik üre klirensi= Diyalizat üre konsantrasyonu (mg/dl) x 24 saatlik diyalizat volümü / plazma BUN konsantrasyonu (mg/dl)

Formülleri esas alınarak Peritoneal Dialysis Adequest software (Baxter Healthcare Corp. Deerfield IL,USA ) bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı.

#### **4. Diyalitik beta 2 mikroglobulin klirensi hesaplanması**

Diyalitik Beta 2 mikroglobulin klirensi için 24saatlik diyalizattan ve kandan 10 ml örnek alındı. 24 saatlik diyalizat volümü öğrenildi.

Diyalitik Beta 2 mikroglobulin klirensi = {24 saatlik diyalizat volümü (L) x diyalitik beta 2 mikroglobulin konsantrasyonu (mg/ L)} /{ kan beta 2 mikroglobulin konsantrasyonu (mg/L) x 1440 dakika }. Bulunan değer 7 ile çarpılarak haftalık klirens hesaplandı.

#### **5. İstatistiksel Değerlendirme**

Veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows) istatistik Paket programı ile analiz edildi. Gruplararası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis Analiz kullanıldı. Tek Yönlü Varyans Analizinde fark çıkan gruplarda homojen varyans gösteren grup için Tukey Testi kullanıldı. Kruskal Wallis analizinde fark çıkan gruplarda Dunn yöntemi ile yapıldı. İki nitel değişkenin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testinin Exact yöntemi kullanıldı. İki sürekli değişkenler için Spearman Korelasyon Analizi ile bakıldı.  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların bulguları;

**Yaş:** Çalışmaya alınan periton membran geçirgenliği yüksek olan 25 hastanın yaş ortalaması  $50.96 \pm 14.76$ , düşük orta veya düşük geçirgen olan 24 hastanın yaş ortalaması  $44.58 \pm 16.97$  idi ve yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında fark yoktu ( $P > 0.05$ ).

**Cins:** Periton membran geçirgenlik özelliği yüksek olan hastaların 15 i erkek (%60), 10 u kadın (%40), düşük orta veya düşük grupta 10 u erkek(%41.7), 14 kadın (%58.3) kadındı. Grupların cinsiyet dağılımı benzerdi.

**Ağırlık:** Periton membran geçirgenliği yüksek olan hastaların vücut ağırlığı  $65.94 \pm 15.21$  kg, düşük orta veya düşük geçirgen hastaların vücut ağırlığı ortalaması  $65.20 \pm 13.29$  kg olarak bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

**Vücut alanı:** Yüksek geçirgen grupta ortalama  $1.70 \pm 0.22$  m<sup>2</sup>, düşük veya düşük orta grupta ortalama  $1.70 \pm 0.19$  m<sup>2</sup> olup anlamlı farklılık saptanmadı ( $P > 0.05$ ).

**Periton diyaliz süresi:** Periton membranı geçirgenliği yüksek olan hastaların diyaliz süresi  $48.20 \pm 40.47$  ay, düşük orta ve düşük grupta  $44.58 \pm 31.38$  ay olarak bulundu. Gruplar birbirine benzerdi. Hastaların demografik özellikleri tablo-6 özetlenmiştir.

**KBY etyolojisi:** Düşük veya düşük orta geçirgenliği olan hastalarda böbrek yetmezliği sebepleri hipertansiyon 9 (%37.5), diyabetes mellitus 4 (%16.7), glomerülonefrit 1(%4.2), polikistik böbrek 1 (%4.2), taş hastalığı 1 (%4.2), diğer bilinmeyen 8 (%33.3) idi. Yüksek geçirgen hastaların etyolojik sebepleri, hipertansiyon 9 (%36.0), diyabet 7 (%28.0), amiloidoz 1 (%4.0), taş hastalığı 1 (%4.0), diğer bilinmeyen 7 (%28.0) olarak bulunmuştur (Tablo- 7)

**Tablo 6.**Hastaların demografik özellikleri

Periton membranı geçirgenliği	yüksek	düşük, düşük orta	p*
Yaş	$50.96 \pm 14.76$	$44.58 \pm 16.97$	>0.05
Cins			
erkek	15(%60)	10(%41.7)	
kadın	10(%40)	14(%58.3)	
Ağırlık (kg)	$65.94 \pm 15.21$	$65.20 \pm 13.29$	>0.05
Vücut yüzey alanı (m <sup>2</sup> )	$1.70 \pm 0.22$	$1.70 \pm 0.19$	>0.05
P.diyaliz süresi (ay)	$48.20 \pm 40.47$	$44.58 \pm 31.38$	>0.05

\***p<0.05 anlamlı, p>0.05 fark yok**

**Tablo 7.** Gruplara göre KBY etyolojileri

Periton membranı geçirgenliği	yüksek n=25	düşük, düşük orta n=24
Hipertansiyon	9	9
Diyabetes mellitus	7	4
Glomerülonefrit	0	1
Polikistik böbrek	0	1
Taş hastalığı	1	1
Amiloidoz	1	0
Bilinmeyen diğer	7	8

**SAPD veya Aletli periton diyalizi (APD) Kullanımı.** Periton geçirgenliği yüksek olan 25 hastanın 7 si APD, 18 tanesi SAPD, düşük orta veya düşük geçirgen olan 24 hastanın 4 ü APD, 20 si SAPD yapmakta idi.

**Serum albumin konsantrasyonu :** Periton geçirgenliği yüksek olan hastalarda ortalama serum albumini  $2.66 \pm 0.64$  g/dl , düşük-orta veya düşük grupta  $3.17 \pm 0.45$  g/dl, olarak bulundu. Düşük –orta, düşük grupta serum albumin konsantrasyonu daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p < 0.05$  ,Tablo 8).

**Serum Beta 2 mikroglobulin düzeyi:** Periton geçirgenliği yüksek olan hastalarda B2M düzeyi ortalaması  $24.15 \pm 9.10$  mg/L, düşük veya düşük orta hasta grubunun serum B2M düzeyi  $27.35 \pm 10.10$  mg/L olarak bulundu. Gruplar arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

**Diyalizat Beta 2 mikroglobulin düzeyi:** Periton geçirgenliği yüksek olan hastaların diyalizat B2M konsantrasyonu  $5.92 \pm 2.62$  mg/L, düşük orta veya düşük geçirgenliği olan hastaların B2M konsantrasyonu  $3.42 \pm 1.51$  mg/ L olarak saptandı. Diyalizat B2M konsantrasyonu düşük veya düşük orta grupta daha düşük bulundu. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) .

**Tablo -8 :** Serum albumin, B2M, diyalizat B2M konsantrasyonu

P.membranı geçirgenliği	Yüksek	düşük orta, düşük	p*
Serum albumin (g/dl)	$2.66 \pm 0,64$	$3.17 \pm 0.45$	$<0.05$
Serum B2M (mg/L)	$24.15 \pm 9.10$	$27.55 \pm 10.10$	$>0.05$
Diyalizat B2M (mg/L)	$5.93 \pm 2,62$	$3.42 \pm 1.51$	$<0.05$

\* $p < 0.05$  anlamlı,  $p > 0.05$  fark yok

**Diyalizat üre, kreatinin klirensi:** Membran geçirgenliği yüksek olan hastaların ortalama diyalizat kreatinin klirensi  $55.58 \pm 9.63$  L /hafta, üre klirensi  $64.22 \pm 14.03$  L/ hafta, düşük veya düşük orta geçirgenliği olan grupta ise diyalizat kreatinin klirensi  $50.17 \pm 6.48$  L/ hafta, üre klirensi  $66.87 \pm 8.02$  L/ hafta olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ , Tablo-9).

**Diyalizat beta 2 mikroglobulin klirensi:** Membran geçirgenliği yüksek olan hastaların diyalizat B2M klirensi  $11.13 \pm 2.14$  L / hafta, düşük orta, düşük geçirgenliği olan grupta  $6.41 \pm 1.65$  L/ hafta olarak bulundu. Yüksek geçirgen grupta düşük veya düşük orta gruba göre diyalizat B2M klirensi daha yüksek bulundu. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

**Total Kt/V ( tKt/v) :** Yüksek geçirgen hastaların tKt/V  $2.75 \pm 0.83$  / hafta, düşük orta düşük geçirgen grupta  $2.57 \pm 0.598$  / hafta saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

**Tablo- 9.** Diyalizat üre, kreatinin, B2M klirensi ve tKt/v

P.membran geçirgenliği	yüksek	düşükorta, düşük	p*
D.kre kl.(L/Hafta/1.73m <sup>2</sup> )	$55.58 \pm 9.63$	$50.17 \pm 6.48$	$>0.05$
D.üre kl.(L /Hafta)	$64.22 \pm 14.03$	$66.87 \pm 8.02$	$>0.05$
D.B2M kl (L/Hafta )	$11.13 \pm 2.14$	$6.41 \pm 1.65$	$<0.05$
Total Kt/V (Hafta)	$2.75 \pm 0.83$	$2.57 \pm 0.598$	$>0.05$

P<0.05 anlamlı, p>0.05 fark yok

## TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, kalp-damar hastalıkları, hepatit, HIV pozitifliği, pıhtılaşma bozuklukları gibi kronik hastalıklar, renal transplantasyon adayları ve vasküler erişim yolu sorunu olan hastalar için periton diyalizi ( PD) iyi bir seçenektir. Hemodiyaliz, böbrek transplantasyonu gibi son dönem böbrek yetersizliğinin renal replasman seçeneklerinden olan periton diyalizinin (PD) kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Türk Nefroloji Derneği 2006 yılı verilerine göre ülkemizde düzenli periton diyalizi tedavisi uygulanan hasta sayısı 4103 dür. Uygun hasta seçimi ile hasta yaşam süresi hemodiyalize benzerdir.

Sürekli ayaktan periton diyalizi yapan hastalarda (SAPD) üre, kreatinin ve diğer toksik maddelerin uzaklaştırılması mümkün olmakla birlikte, normal böbreğin yerine getirdiği anemi ve renal osteodistrofinin önlenmesi gibi bazı görevler eksik kalmaktadır. Örneğin üre klirensi periton diyalizi hastalarında normal böbrekteki üre klirensinin 1/10 u olmasına rağmen yinede renal replasman tedavisinde başarıları devam etmektedir. Bazı solütlerin temizlenmesi tablo-10 da özetlenmiştir (99).



Tablo -10 .Bazı solütlerin klirensi

	Normal böbrek	Hemodiyaliz Standart akım	Hemodiyaliz yüksek akım	SAPD
Üre (L/Hafta)	750	130	130	70
B12vit.(l/Hafta)	1200	30	60	40
İnsulin(L/Hafta)	1200	10	40	20
B2M (mg/ Hafta)	1000	0	300	250

İştah azalması, metalik tat, bulantı- kusma, perikardit, plörit gibi semptomlar üreminin bilinen semptomlarıdır (100). Yetersiz diyaliz hipertansiyon ve lipid anormalliği gibi ateroskleroza, kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi artıran durumlara yol açar (101,102). Ayrıca üremik nöropati gelişimi kolaylaştırır (103). Bunlar ve üreminin diğer belirti ve bulguları sinsi başlangıçlıdır ve her zaman kolaylıkla fark edilmez, bazende geri dönmezler. Hastalığın seyrini, hasta diyaliz tedavisi altında iken, üremik komplikasyonları ve hasta prognozunu gösteren bir laboratuvar parametresine gereksinim vardır. Bunu gösteren üremik toksin olduğu bilinen tek bir madde gösterilememiştir. Üremik sendroma küçük ve orta molekül ağırlıklı solütlerin birikimlerinin yol açtığı bilinmektedir. Bu toksinlerden üre en yüksek konsantrasyona ulaşmasına rağmen tek başına bunu yapamayacağı sağlıklı gönüllüler ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yüzden günümüzde üre azotu, kreatinin, fosfor, beta-2 mikroglobulin gibi maddelerin klirensleri de değerlendirilmektedir (94).

Hemodiyaliz ve PD hastalarında prognozun toplam küçük solüt klirensi, diyetle protein alımı, vücut kitlesi ve serum albumin düzeyleri gibi beslenme durumu göstergeleri ile ilgili olduğu bilinmektedir (104,105). Protein alımı, solüt klirensi ve üremi belirtileri veya beslenme durumu arasındaki ilişkiler her hastada farklıdır. Eşlik eden önemli bir hastalık yok ise bunlar solüt klirensi ile doğrudan ilişkilidir (106).

Periton diyaliz yeterliliği için genel olarak dağılım hacmine göre normalize edilmiş üre klirensi ( $Kt/V_{üre}$ ) ve 1.73 m<sup>2</sup> göre normalize edilmiş kreatinin klirensi kullanılmaktadır.  $Kt/V_{üre}$  nin periton diyaliz hastalarında yaşam süresi üzerine etkileri bir çok çalışmada araştırılmıştır. Bir çalışmada  $Kt/V_{üre}$  1.89 üzerinde (107), yine bir çalışmada  $Kt/V_{üre}$  1.96 üzerinde (108) olanlarda yaşam sürelerinin daha yüksek olduğu gösterildi. Çok merkezli, prospektif, gözlemsel bir kohort çalışması

olan CANUSA da incelenen solüt klirensleri sınırları içinde Kt/V de her 0.1 lik artışın nisbi ölüm riskinde %6 lik azalma ile birlikte olduğunu öngörmüştür (105). NKF-DOQI çalışma grubu SAPD için solüt klirensi hedeflerini total Kt/Vüre için 2,0 /hafta ve kreatinin klirensi için 60 L/1.73m<sup>2</sup> /hafta önerirken İngiltere çalışma grubu total Kt/V üre için 1.7 / hafta olarak önermiştir (109).

Çalışmamızda PET'ne göre yüksek geçirgen hastalar ile düşük veya düşük orta geçirgen hastalar diyalizat üre klirensi diyalizat kreatinin klirensi ve total Kt/V bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05). Peritoneal üre klirensi, kreatinin klirensine göre daha yüksektir. Bu yükseklik düşük geçirgen olanlarda yüksek geçirgen olanlara göre daha belirgindir. Ürenin molekül ağırlığı kreatininden daha küçük olması sebebiyle peritoneal klirensi difüzyonla gerçekleşir. Konveksiyonun üre klirensine etkisi daha azdır (110). Bu yüzden düşük geçirgen olanlarda kreatinin klirensi/Kt/Vüre oranı, yüksek geçirgen olanlara göre daha düşüktür. NKF-DOQI klavuzunda uygun periton diyaliz için diyalizat kreatinin klirensinin diyalizat üre klirensine oranı 0.8 olarak önerilmektedir. Meksika da 965 periton diyaliz hastasında peritoneal solüt klirensinde artışı değerlendiren provokatif, prospektif randomize ADEMEX çalışmasında peritoneal solüt klirensinde istatistiksel olarak artış olan hastalarda sonuç üzerine yararlı etki saptanmamıştır. Rezidüel renal fonksiyonun mortalitenin belirleyicisi olduğu görülmüştür (97).

Periton zarı yüksek geçirgenler daha kısa sürede optimal solüt klirensine ve ultrafiltrasyona ulaşırlar. Daha kolay Kt/V, kreatinin klirensi hedeflerine ulaşılır (111). Daha kolay hedeflere ulaşılmasına rağmen yüksek geçirgenlerde ölüm riski artmıştır, aynı zamanda teknik survi azalmıştır (110). CANUSA çalışmasında yaşam beklentisi yüksek geçirgenlerde iki yıllık izlemlerinde düşük geçirgenlere göre daha düşük bulunmuş olup, düşük geçirgen %91, düşük orta %81, yüksek orta geçirgen % 72, yüksek geçirgenlerde % 71 idi (109). Nolph ve arkadaşları yüksek geçirgen hastalarda mortalitede ve malnutrisyona eğilimde artış saptadılar (112). Yüksek geçirgenlerde diyalizatla daha fazla protein kaybı gerçekleşir. Bu hem daha kötü ultrafiltrasyon ve önemli derecede malnutrisyona yol açabilir. Periton diyaliz hastalarında hipoalbuminemi sebepleri arasında dilüsyonel (volüm fazlalığı), azalmış sentez, idrar ve diyalizat olmak üzere artan kayıplar, kronik inflamatuvar durumlar sayılabilir. Yüksek geçirgenler ile düşük orta veya düşük geçirgenler arasında protein atılımı arasında fark küçüktür ve 4 g gündür (113). Serum albumin düzeyi yüksek

geçirgenlerde, düşük veya düşük- orta geçirgenlere göre daha düşüktür. Bizim çalışmamızda yüksek geçirgenlerde serum albumin düzeyi, düşük veya düşük orta geçirgenlere göre daha düşük bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumluydu. Yüksek geçirgen hastalarda hipoalbumemi kötü prognoz göstermekten ziyade, kötü beslenmeyi, süren inflamasyonu, kısmende hipervolemiyi yansıtır (114).

Periton diyalizi yapan hastalarda tedavi hastaların vücut yüzey alanı (BSA) ve ağırlıklarına göre planlanmalıdır. Kt/Vüre ve kreatinin klirensi L/hafta/1.73 m<sup>2</sup> hesaplanırken BSA ile normalize edilmelidir. Toplam vücut volümü hesaplanırken erişkinlerde Watson (115) ve Hüme formülleri (116), BSA içinde genellikle Dubois formülü kullanılır (117). Obez ve vücut yüzey alanı fazla olan hastalar için klavuzlarda önerilen hedeflere ulaşmak için tedavi hastalara göre bireyselleştirilmeli, hedeflere ulaşılamaz ise hasta hemodiyalize yönlendirilmelidir. Çalışmamızda yüksek geçirgen olanlar ile düşük veya düşük orta geçirgen grup arasında ortalama vücut ağırlığı ve BSA arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında yeterli diyaliz küçük molekül ağırlıklı solütlerin uzaklaştırılması ile gerçekleştirilir, periton diyaliz hastalarında diyaliz dozu buna göre ayarlanabilir (118). Diğer taraftan orta molekül solütlerin klirensi periton diyalizinde, hemodiyalize özellikle low flux hemodiyalize göre daha iyidir (119). Üremik toksin olarak kabul edilen orta molekül solütler (middle molecules) KBY li hastalarda birikerek iştahı baskılar, granulosit fonksiyonunu inhibe eder, küçük solüt klirensinden bağımsız olarak hasta yaşam süresini etkiler (120,121,122).

Uzun dönemde birikerek diyaliz amiloidozuna yol açan 11800 D molekül ağırlığına sahip olan beta 2 mikroglobulin orta molekül solütlerin iyi bilinen bir örneğidir (123,124). Diğer proteine bağlanan bileşikler gibi proksimal tübülde, tübüler sekresyon yoluyla atılır. KBY li hastalarda 30-50 kata varan düzeylerde artış olur. Bizim hasta gruplarımızda yüksek geçirgen ve düşük veya düşük orta geçirgen grupların serum B2M düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Diyalizat B2 M konsantrasyonu yüksek geçirgen olan grupta, diğer gruba göre daha yüksek bulundu, Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Bu durum yüksek geçirgen hastalarda D/P oranı yüksekliği ile açıklanabilir. Hastaların diyaliz süreleri ile serum B2M konsantrasyonları arasında önemli korelasyon vardı. Diyaliz süresi ne kadar uzun ise serum B2M konsantrasyonu o kadar fazlaydı. Diyaliz süresi ile diyalizat

B2M konsantrasyonu arasında zayıf bir korelasyon vardı. Otuz periton diyaliz hastasını içeren bir çalışmada B2M ve proteine bağlanan bileşik olan p-cresol un total klirensleri küçük solüt olan üre, kreatinin ve fosfatın klirenslerinden beklenmedik şekilde daha az değildi. Bununla birlikte B2M ve p-cresolün klirenslerinin, total klirens katkılarında suda çözünen moleküllerden daha fazlaydı (123). Üre, kreatinin, fosfatın peritoneal klirensleri renal klirensle ters orantılıdır. Renal klirens azaldıkça bu bileşiklerin peritoneal klirensleri artar. B2M ve p-cresol gibi bileşiklerin renal klirensleri azaldıkça peritoneal klirenslerinde artış olmaz.

Orta molekül ağırlıklı solüt olan B2M peritoneal klirensi bizim çalışmamızda yüksek geçirgen hasta grubunda, düşük geçirgen hasta grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Solüt klirensi periton diyaliz hastalarında Diyalizat / plazma (D/P) kreatinin veya üre ve drene edilen volümle ilgilidir. Yüksek geçirgenlerde D/P oranı yüksektir ve solüt klirensi ve ultrafiltrasyon kısa süreli değişimlerde optimaldir. Düşük geçirgenlerde D/P oranı düşüktür ve bu hastalarda ultrafiltrasyon yeterli olmasına rağmen solüt klirensi tam değildir. Dae Joong Kim ve arkadaşları 57 SAPD hastası ile 54 artan dozlarda periton diyalizi yapan hastayı karşılaştırmışlar, periton diyalizi değişimi sayısına bağlı olarak üre ve kreatinin gibi küçük solütlerin peritoneal klirensleri giderek artmış, orta solüt olan B2M peritoneal klirensinde anlamlı değişim olmamış, B2M klirensinin toplam kalış süresine bağlı olduğunu saptamışlardır (125). Ancak bu çalışmada periton membranı geçirgenliğine göre B2M in peritoneal klirensleri karşılaştırılmamıştır. Yine bu çalışmada artmış periton diyalizinin 24 saatte orta solütlerin eliminasyonu, hemodiyalizin düşük akımdan daha iyi olduğu ve rezidüel renal fonksiyonu koruduğu gözlenmiştir. Periton diyalizinde difüzyonun ve konveksiyonun artırılması küçük solütlerin klirensini etkilerken orta solüt olan B2M ve proteine bağlı p-cresol un klirenslerini etkilemez. Normal böbrek proksimal tübülde aktif yıkımla B2M i elimine eder. Devam eden minimal glomerüler filtrasyon ve renal fonksiyon B2M in klirensi ve katabolizmasına katkıda bulunur. Rezidüel renal fonksiyon kaybı ile birlikte B2M in peritoneal klirensinde küçük solütlerde olduğu gibi artış olmamaktadır. Periton diyaliz hastalarında B2M düzeyi hemodiyaliz hastalarından daha düşük bulunmuştur. Bu rezidüel renal fonksiyonun korunması ile açıklanmıştır (58).

B2M uzun dönemde amiloid fibrili gibi dokularda birikerek diyaliz amiloidozuna yol açtığı bilinmektedir. Bir çalışmada B2M klirensinin high flux hemodiyalizde periton diyalizine göre daha yüksek olduğu (29 karşı 6 L/ hafta/ 1.73 m<sup>2</sup> ) gösterildi (126). Yine HEMO çalışmasının post hoc analizinde serum B2M düzeyi ile mortalitenin korele olduğu ve prediyaliz hastalarında 10 mg/L artışın tüm mortalitede %11 artış ile birlikte olduğu tespit edilmiştir (60).

Periton diyaliz hastalarında orta molekül solütün klirensi, hemodiyalize göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Üremik toksin olarak adlandırılan B2M' in peritoneal klirensi yüksek geçirgen hastalarda düşük geçirgen hasta grubuna göre daha yüksektir. Bu durum membran geçirgenliğinden kaynaklanabilir. Yine bu hastalarda solüt klirensine kısa sürede ulaşılması ve peritoneal B2M klirensi daha iyi olduğundan diyaliz amiloidozu gelişme riskinin daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Periton zarı yüksek geçirgen periton diyaliz hastalarının periton zarı düşük geçirgen olanlara göre teknik sürvilerinin düşük, mortalitelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Periton zarı yüksek geçirgen hastalarda yeterli ultrafiltrasyonu sağlayacak ozmotik ajanların geliştirilmesi halinde bu hastalardaki B2M gibi orta molekül solütlerin klirenslerinin yüksek olması, mortalite, morbidite ve uzun dönem amiloidoz gibi komplikasyonların azaltılması bakımından yarar sağlayabilecektir.

## SONUÇLAR

- Periton membranı geçirgenliği yüksek olan grupla, düşük geçirgen grup arasında diyalizat üre, kreatinin klirensi, ve total Kt/V bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).
- Düşük geçirgen grupta serum albumin düzeyi, yüksek geçirgen gruba göre daha yüksek bulundu. Bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0.05$ ).
- Orta molekül ağırlıklı solütlerin prototipi olan B2M in serum düzeyi her iki grup arasında benzerdi. İstatistiksel bakımından anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0,05$ ). Ancak diyalizat B2 M düzeyi yüksek geçirgen grupta, diğer gruba göre daha yüksekti ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0.05$ ).
- Hastaların diyaliz süreleri ile serum B2M konsantrasyonu arasında önemli bir korelasyon var iken, diyalizat B2 M konsantrasyonu arasında zayıf korelasyon saptandı.
- Peritoneal B2 M klirensi yüksek geçirgen grupta, düşük geçirgen gruba göre daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak bu fark anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Bu durumun periton membranının geçirgenlik özelliğine bağlı olabileceği düşünüldü. Yüksek geçirgen grupta peritoneal B2M klirensinin daha yüksek olması bu hastalarda diyaliz amiloidozunun gelişme riskinin düşük olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 ; 6: 2089-100.
2. Vanholder R, De Smet R, Hsu C, et al. Üremic toxins: The middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrol* 1994;14:205.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39-S1.
4. Obrador GT, Pereira BJG. Epidemiology of chronic kidney disease and screening recommendations. Available from URL:  
[Http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=renlfail/8038&type=A&selectedTitle=3-337](http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=renlfail/8038&type=A&selectedTitle=3-337).
5. US Renal Data system. *USRDS 2001 Annual Report*. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD 2001.
6. Stac AG, Port FK. Son dönem böbrek yetmezliği Hastalarının Demografisi. Ereğ E (çev): In *Diyaliz Tedavisi*; Nissenson AR, Fine RN. eds. Süleymanlar G, Ereğ E (Çeviri editörleri), 3.baskı Güneş Kitabevi, Ankara 2004;ss:1-6.
7. Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey. Registry 2005. Available from: URL: <http://www.tsn.org.tr/registry/Registry2005Eng.pdf>

8. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;51(6):1908-19.
9. Feest TG, Mistry CD, Grimes DS, Mallick NP. Incidence of advanced chronic renal failure and the need for end stage renal replacement treatment. *BMJ* 1990; 20:301(6757):897-900 .
10. Jungers P, Chauveau P, Descampps-Latscha B, et al. Age and gender related incidence of chronic renal failure in a french urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ;11(8):1542-6.
11. Bailey JL, Mitch WE. Pathophysiology of Uremia. Barry M. Brenner, Brenner & Rector's *The Kidney Saunders Seventh Edition*. Philadelphia 2004 Volume 2:pp 2139-2164.
12. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007;357:1516.
13. Vanholder R, De Smet, R, Lameire NH. Redesigning the map of uremic toxins. *Contrib Nephrol* 2001;42 .
14. Grollman EF, Grollman A. Toxicity of urea and its role in the pathogenesis of uremia. *J Clin Invest* 1959;38:749.
15. Merrill IP, LM, Hoigne R. Observations on the role of urea in uremia. *Am J Med* 1953;14:519.
16. Johnson WJ, Hagge WH, Wagoner RD, et al. Effects of urea loading in patients with far advanced renal failure. *Mayo Clinic Proc* 1972;47:21-29.
17. Lim J, Gasson C, Kaji DM. Urea inhibits Na-K<sub>2</sub>Cl cotranspor in human erythrocytes. *J Clin Invest* 1995;96:2126.
18. Prabhakar SS, Zeballos GA, Montoya-Zavala M, Leonard C. Urea inhibits inducible nixric oxide synthase in macrophage cell line. *Am J Physiol* 1997;273:C1882.
19. Kraus LM, Kraus AP Jr. Carbamoylation of amino acids and proteins in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001;78:S101.
20. Vanholder RC, Ringoir S. Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int* 1992;42:540.
21. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patiens: The predictive value of commonly measured variables and evaluations of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458 .



22. Marescau B, Deshumkh DR, Kockx M, et al. Guanidino compounds in serum, urine, liver and brain of man and some ureotelic animals. *Metabolism* 1992;41:526-532.
23. Hirayama A, Noronha –Dutra AA, Gordge MP, et al. Inhibition of neutrophil superoxide production by uraemic concentrations of guanidino compounds. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:684.
24. Glorieux GL, Dhont AW, Jacobs P, et al. In vitro study of the potential role of guanidines in leukocyte functions related to atherogenesis and infection. *Kidney Int* 2004;65:2184.
25. De Deyn PP, MacDonald RL. Guanidino compounds that are increased in uremia inhibit GABA and glycine responses on mouse neurons in cell culture. *Ann Neurol* 1990;28:627.
26. Asaka M, Tida H, Izumino K, Sasayama S. Depressed natural killer cell activity in uremia. *Nephron* 1988;49:291.
27. Perna AF, Ingrosso D, Satta E, et al. Plasma protein aspartyl damage is increased in hemodialysis patients: studies on causes and consequences. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2747.
28. Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D, et al. Oxalate balance studies in patients on hemodialysis for type I primary hyperoxaluria. *Am J Kidney Dis* 1992;19:546.
29. Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, et al. Bony content of oxalate in patients with primary hyperoxaluria or oxalosis unrelated renal failure. *Kidney Int* 1995;48:182.
30. Salyer WR, Hutchins GM. Cardiac lesions, in seconder oxalosis. *Arch Intern Med* 1974;134:250.
31. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, et al. Determinants of oxalate balance in patients on chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993;21:419.
32. Liach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: Trade –off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995;25:663.
33. Imanishi Y, Kayama H, Inaba M, et al. Phosphorus intake regulates intestinal function and polyamine metabolism in uremia. *Kidney Int* 1996;49:499.
34. Lefebvre A, De Vernejoul MC, Gueris J, et al. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989;36:1112.

35. Yavuz A, Tetta C, Ersoy F, et al. Uremic toxins a new focus on an old subject. *Semin Dial* 2005;18:203.
36. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, et al. Intradialytic removal of protein bound uraemic toxins: Role of solute characteristics and of dialyzer membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:50.
37. De Smet R, Glorieux G, Hsu C, Vanholder R. P-cresol and uric acid: two old uremic toxins revisited. *Kidney Int Suppl* 1997;62:S8 .
38. Abreo K, Sella M, Gautreaux S, et al. P-cresol and phenol increase the uptake and toxicity of aluminium in cultured mouse hepatocytes. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:935.
39. Wratten ML, Tetta C, De Smet R, et al. Uremic ultrafiltrate inhibits platelet-activating factor synthesis. *Blood Purif* 1999;17:134.
40. Bammerts B, Evenepoel P, Keuteers H, et al. Free serum concentrations of the protein bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:1081.
41. Christensen B, Refsum H, Vintermyr O, Ueland PM. Homocysteine export from cells cultured in the presence of physiological or superfluous levels of methionine: Methionine loading of non-transformed proliferating and quiescent cells in culture. *J Cell Physiol* 1991;146:52-62 .
42. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia : An independent risk factor for vascular disease: *N Engl J Med* 1991;324:1149 .
43. Massy ZA, Chadeux-vekemans B, Chevalier A, et al. Hyperhomocysteinemia: A significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1103.
44. Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: Pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996;126:128 SS.
45. Ducloux D, Klein A, Kazory A, et al. Impact of malnutrition –inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int* 2006; 69:331.
46. Deguchi T, Ohtsuki S, Otagiri M, et al. Major role of organic anion transporter 3 in the transport of indoxyl sulfate in the kidney. *Kidney Int* 2002;61:1760.
47. Vanholder R, Van Landschoot N, De Smet R, et al. Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation nine drugs, *Kidney Int* 1988;33:996.

48. Motojima M, Nishijima F, Ikoma M, et al. Role for “uremic toxin” in the progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure, *Kidney Int* 1991;40:461.
49. Handerson SJ, Lindup WE. Renal organic acid transport: Uptake by rat kidney slices of a furan dicarboxylic acid which inhibits plasma binding of acidic ligands in uremia. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:54.
50. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilles A. Review on uremic toxins: classification, concentration and interindividual variability, *Kidney Int* 2003; 63:1934.
51. Karlsson FA, Groth T, Sege K, Wibbel L, Peterson PA, et al. Turnover in humans of B2 microglobulin : the constant chain of HLA antigens. *Eur J Clin Invest* 1980;10:293-300.
52. Schardijn G, Stadius Van Eps LW, Sweak AJ, Keger JC, Perijn JP . Urinary B 2 microglobulin in upper and lower urinary tract infections. *Lancet* 1979;1:805-807.
53. Revillard JP, Vincet C . Structure and metabolism of beta 2 microglobulin. *Contr Nephrol* 1988;62:44-53.
54. DiRaimondo CR. Beta 2 microglobulin in peritoneal dialysis patients: serum levels and peritoneal clearances. *Perit Dial Int* 1988;8:43-47.
55. Hoenich NA, Katopodis KP. Haemodialysis membranes: a matter of fact or taste? *Contrib Nephrol* 2001;133:81-104.
56. Niwa T, Sato M, Katsuzaki T, et al. Amyloid B2 microglobulin is modified with N epsilon-(carboxymethyl ) lysine in dialysis related amyloidosis. *Kidney Int* 1996;50:1303
57. Miyata T, Inagi R, Tida Y, et al. Involvement of B 2 microglobulin is modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis associated amyloidosis. *J Clin Invest* 1994;93:521.
58. Assounga A, Canaud, B, Flavier JL, et al. What does circulating beta 2 microglobulin signify in uremic patients on maintenance dialysis? *Nephrologie* 1987;8:301.
59. Mourad G, Argiles A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse B 2 microglobulin amyloidosis, *J Am Soc Nephrol* 1996;7:798.

60. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta 2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: result of the HEMO study. *J Am soc Nephrol* 2006;17:546.
61. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effect on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994;14:219.
62. Brownlee M, Cerami A, Viascara H. Advanced glycosylation and products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315.
63. Miyata T, Van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia : Origin and significance of “carbonyl stress” in long term uremic complications. *Kidney Int* 1999;55:389.
64. İmani F, Horii Y, Suthanthiran M, et al. Advanced glycosylation end product-specific receptors on human and rat T lymphocytes mediate synthesis of interferon gamma: Role in tissue remodeling. *J Exp Med* 1993;178:2165.
65. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991;87:432.
66. Heimbürger O, Lönnqvist F, Danielsson A, et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1423.
67. Vanholder RC, Glorieux G, De Smet R, Lameire NH, Uremic Toxicity. In: Davison AM: Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG, van Ypersele C (eds) *Oxford Textbook of clinical Nephrology* (3rd ed) Oxford University Pres. Newyork 2005. pp1717-1727.
68. Cassidy MJD, Ter Wee PM. Assessment and initial Management of the Third Patient with failing Renal Function. In: Davison, AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG, Van Ypersele C (eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (3rd ed) Oxford university Pres. Newyork 2005.pp 1687-1716.
69. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A Study of the quality of life and cost utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996 ; 50(1):235-42.
70. Russel JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation-a prospective study. *Transplantation* 1992 ; 54(4):656-60.

71. Collins AJ, Hao W, Xia H, et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999 ;34(6):1065-74.
72. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997;30(3):334-42.
73. Olbricht C, Lonnemann G, Koch KM. Hemodialysis, haemofiltration and complications of technique. In Davison AM: Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG, van Ypersele C,(eds) *Oxford of Clinical Nephrology* (3erd) Oxford Pres.Newyork 2005;pp1927-1954.
74. Depner TA, Kinetics of hemodialysis, In: Massry SG, Glassock RJ, (eds).*Texbook of Nephrology* (4th ed) Lipincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001;pp1474-1480.
75. Mehrotra R, Nolph KD. Current Status of Peritoneal Dialysis. In. Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, (eds) *Texbook of Peritoneal Dialysis* 2nd (ed) Kluwer Academic publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000; pp 19-35.
76. Maxwell MN, Rockney RE, Kleeman CR, Twiss MR. Peritoneal Dialysis. I.Technique and application. *J Am Med Assoc* 1959;20:170(8):917-24.
77. Gotloib L, Shostak A, Wajsbrot V. Functional structure of the peritoneum as a dialysing membrane. In. Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, (eds) *Texbook of Peritoneal Dialysis* 2nd (ed) Kluwer Academic publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000; pp 19-35.
78. White R, Granger DN. The peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, (eds) *Texbook of Peritoneal Dialysis* 2nd (ed) Kluwer Academic publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000; pp 107-133.
79. Kallen RJ. A method for approximating the efficacy of peritoneal dialysis for uremia. *Am J Dis Child* 1966 ;111(2):156-60 abstract.
80. Flessner MF, Dedrick RL, Shultz JS. A distirbuted model of peritoneal-plasma transport: analysis of experimental data in the rat. *Am J Physiol* 1985;248:413-24.
81. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 1993;13 Suppl.2:S35-8.
82. Madhukar M, Kamesh K. Mechanisms of solüt clerance and ultrafiltrasyon in peritoneal dialysis. Available from URL:

<http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=dialysis/22120&type=A&selectedTitle=1-4>.

83. Krediet RT, Ho-dac-Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG. Icodextrin's effects on peritoneal transport. *Perit Dial Int* 1997;17(1):35-41.
84. Vanholder RC, Lameire NH. Osmotic agents in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 1996 ;56:S86-91.
85. Alam M. Peritoneal dialysis solutions. Available from: URL:  
  
<Http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=dialysis/29750&type=A&selectedTitle=1-7>.
86. Feriani M, Catizone L, Fracasso A. Peritoneal solutions and systems. In Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, (eds) *Texbook of Peritoneal Dialysis* (2nd ed) Kluwer Academic publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000; pp 253-305
87. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981;19(4):564-7.
88. Sitter T, Sauter M. Impact of glucose in peritoneal dialysis: Saint or sinner? *Perit Dial Int* 2005;25(5):415-25.
89. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, et al. The standart peritoneal permeability analysis a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int* 1995 ;48(3):866-75.
90. Teitelbaum I, Burkart JM. Peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):1082-96.
91. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Buull* 1987;7:138.
92. Ho-dac-Pannekeet MM, Atasever B, Struijk DG, Krediet RT. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standart peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int* 1997 Mar-Apr;17(2):144-50.
93. Misra M, Khanna R. Peritoneal equilibration test. Available from: URL:<http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=diakysis/5739&type=A&selectedTitle=2-5>.
94. Burkart JM. Adequacy of peritoneal dialysis. In Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K, (eds) *Texbook of Peritoneal Dialysis* (2nd ed) Kluwer Academic publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000 pp 465-497.

95. Dimitrios G Oreopoulos, Panduranga S Rao, John T Dougirdas, Peter G Blake, Todd S, In Handbook of Dialysis. Lippincott Williams &Wilkins. Çeviri edit. Bozfakıoğlu S. Güneş Kitabevi, Ankara 2003 ; ss 361-372.
96. Burkart JM, Henrich WL. Adequacy of continuous peritoneal dialysis. Available from: URL  
<http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=dialysis/5613&type=A&selectedtitle=1-24>.
97. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearans on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective randomized controlled trial. J Am Soc Nephrol 2002 may; 13(5):1307-20.
98. Lo WK, Ho YW, Li CS, et al . Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. Kidney Int 2003;64(2):649-56.
99. Keshaviah P. Adequacy of CAPD: a quantitative approach. Kidney Int 1992;42 (suppl:28) :S160-4.
100. May RC. Pathophysiology of uremia. İn. Brenner BM, et al. eds. Brenner & Rector's The Kidney. WB Saunders Philadelphia.1991;1997-2018.
101. Luik AJ, Kooman JP, Leunissen KM. Hypertension in haemodialysis patients: is it only hypervolemia? Nephrol Dial Transplant1997;12:1557-60.
102. Bagdade JD, Porte D JR, Bierman EL. Hypertriglyceridemia: a metabolic consequence of chronic renal failure. N Engl J Med 1968;279:181-185.
103. Neilson VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. VII. Longitudinal course during terminal renal failure and regular hemodialysis. Acta Med Scand 1974;195:155.
104. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity.N Engl J Med 1981;305:1176-1181.
105. Churchill DN. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. J Am Soc Nephrol 1996;7:198-207.
106. Lindsay RM, Spanner E. A hypothesis: the protein catabolic rate is depent upon the type and amount of treatment in dialyzed uremic patients. Am J Kidney Dis 1989;13:382-389.

107. Teehan BP, Schleifer CR, Brown JM, Sigler MH, Roimondo J . Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD, a five year longitudinal study, In: Khanna R, et al eds. Advances in peritoneal dialysis, Toronto, Peritoneal Dialysis Bulletin 1990;181-185.
108. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, Cancarini GC, Monili L, Camerini C, et al. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for morbidity and mortality in CAPD and HD patients: a longitudinal study. Nephrol Dial Transplant 1995;10:2295-2305.
109. Renal Association and Royal College of physician of London. Treatment of adult patients with renal failure: recommended standarts and audit measures. London 1997.
110. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Page D, Oreopoulos DG. Increased peritoneal transport is associated with decreased CAPD technique and patient survival. J Am Soc Nephrol 1997;8:189A.
111. Blake P, Burkart JM, Churchill DN. Et al. Recommended clinical practices for maximizing peritoneal dialysis clearances. Perit Dial Int 1996;16:448-56.
112. Nolph KD, Moore HL, Prowant B, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis with a high flux membrane: a preliminary report. ASAIOJ 1993 ;39:M566-8.
113. Harty JC, Boulton H, Venning, MC, Gokal R. Is peritoneal permeability an advers risk factor for malnutrition in CAPD patients? Miner Electrolyte Metab 1996;22:97-101.
114. Peter G Blake. What is the problem high transporters? Perit Dial Int 1997;17:317-320
115. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. Am J Clin Nutr 1980;33:27-39.
116. Hume R, Weyers E. Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. J Clin Pathol 1971;24:234-238.
117. Dubois D. A Formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916;17:863-871.
118. Nolph KD. Rationale for early incremental dialysis with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 1998;13:suppl( 6):117-19.



119. Keshaviah P. Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int Suppl* 1993;40:S28-38.
120. Anderstam B, Mamoun AH, Sodersten P, Bergström J. Middle sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2453-60.
121. Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 1997;62:S79-82.
122. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, Stannard DC, Pereira BJ, Agodoa LY. et al. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1999;33:349-55.
123. Wada T, Miyata T, Sakai H, Kurokawa K, Beta 2 microglobulin and renal bone disease. *Perit Dial Int* 1999;19(suppl 2) :S413-16.
124. Drueke TB. Beta 2 microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 1): 17-24 .
125. Dae JK, Jung HD, Wooseong H, Yoon GK, Ha Young Oh. Dissociation between clearances of small and middle molecules in incremental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001;21:pp:462-466.
126. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta 2 microglobulin and p-cresol by high flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;70:794.

**TC.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

..... ait .....

..... adlı çalışma, jürimiz  
tarafından.....

Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

Üye ..... İmza

