

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ YAPAN
HASTALARDA DNA HASARININ COMET TEST İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET NAS

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. KADRİYE ALTOK REİS

ANKARA

EKİM 2011

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

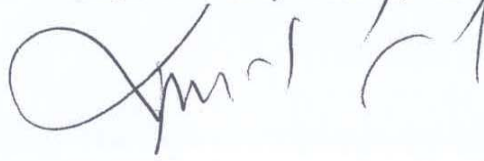
Adı ve Soyadı	Ahmet NAS
Baba Adı	Ekrem
Doğum Yeri/Tarihi	İDİL / 05.06.1982
Diploma Tarihi / Diploma No	14.07.2005 / 33.3301
Mezun Olduğu Fakülte	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları ABD
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:5
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	İç Hastalıkları ABD

UZMANLIK TEZİNİN ADI : Sürekli ayaktan periton diyalizi yapan hastalarda DNA hasarının comet test ile değerlendirilmesi.

JÜRİ KARARI :Bölümümüzde araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Dr. Ahmet Nas'ın yürütmekte olduğu tez çalışması yeterli görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ

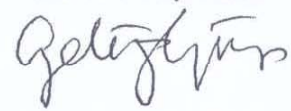
TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Kadriye ALTOK REİS



ÜYE
Prof.Dr. Yasemin ERTEN



ÜYE
Prof.Dr. Galip GÜZ



Çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Kadriye Altok Reis'e;

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan başta İç Hastalıkları ABD başkanı Prof. Dr. Münici Yağcı olmak üzere değerli hocalarıma;

Desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Kürşat Öneç'e;

Uzmanlık eğitiminin zorlu sürecinde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında yanımda olan çok sevdiğim Aileme;

Teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Kısaltmalar.....	II
Tablolar	III
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Periton diyalizi.....	5
2.1.1.Periton diyaliz tarihçesi	6
2.1.2.Periton diyalizinin fizyolojisi.....	7
2.1.3.Periton boşluğu ve periton membranı	8
2.1.3.1.Periton dengelenme testi (PET).....	9
2.1.4.Kronik periton diyaliz çeşitleri	12
2.1.5.Periton diyalizi solüsyonları	15
2.1.5.1.Diyaliz solüsyonlarının içeriği	15
2.1.6.Periton diyaliz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi.....	19
2.2.Periton diyalizi komplikasyonları.....	21
2.2.1.Enfeksiyon dışı komplikasyonlar	21
2.2.2.Enfeksiyöz komplikasyonlar	21
2.3.Kronik böbrek yetmezliği tedavisi ve oksidatif stres.....	22
2.3.1.Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stres belirteçleri	25
2.4.Periton diyaliz hastalarında mortalite nedenleri.....	27
2.5.Kronik böbrek yetmezliği ve DNA hasarı.....	29
3.MATERYAL VE METOD	32
3.1.Hasta ve kontrol grubu	32
3.2.Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri	32
3.3.Kullanılan gereç ve yöntem	33
3.3.1.Comet testi.....	33
3.3.2.Görüntü analizi ve comet sayımı.....	34
3.4.İstatistiksel analiz	37
4.BULGULAR	38
5.TARTISMA	44
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7.ÖZET	53
8. SUMMARY.....	55
9.ETİK KURUL ONAYI	57
10.ÖZGEÇMİŞ	59
KAYNAKLAR.....	60

KISALTMALAR

HT	Hipertansiyon
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
HD	Hemodiyaliz
PD	Periton Diyalizi
RT	Renal Transplantasyon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
8OHdG	8-hidroksi-2-O-deoksiguanozin
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
SAPD	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
APD	Aletli Periton Diyalizi
PET	Peritoneal Eşitleme Testi
VYA	Vücut Yüzey Alanı
RRF	Rezidü Renal Fonksiyon
CCPD	Devamlı Devirli Periton Diyalizi
DAPD	Gece Aralıklı Periton Diyalizi
NIPD	Gece Periton Diyalizi
TPD	Tidal Periton Diyalizi
İGÜ	İleri Glikolizasyon Son Ürün
GYÜ	Glukoz Yıkım Ürünleri
CrCl	Kreatinin Klirensi
GÖR	Gastroözefagial Reflü
PMNL	Polimorfo Nükleer Lökosit
SOD	Süperoksit Dismutaz
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
MPO	Miyeloperoksidaz
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSSG-Red	Glutasyon Redüktaz
HOCl	Hipoklorik Asit
MDA	Malon Dialdehit
KVH	Kardiyo Vasküler Hastalık
DM	Diyabetes Mellitus
SVH	Sol Ventrikül Büyümesi
PBS	Fosfat Tamponu
DMSO	Dimetil Sülfoksit
EDTA	Etilen DiaminoTetra Asetik Asit
BMI	Vücut Kitle İndeksi
GLNF	Glomerülonefrit
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
VUR	Veziko Üretral Reflü
PKBH	Polikistik Böbrek Hastalığı

TABLÖLAR

Tablo 1. Altta yatan primer hastalıklara göre hastaların dağılımı

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 3. Hastaların laboratuvar değerleri

Tablo 4. Periton diyaliz tedavisi alan hastaların insan periferik lenfositlerinde

DNA hasarı frekansları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ; nefronların fonksiyonlarında geri dönüşsüz kayıp ile beraber, ekzokrin ve endokrin böbrek fonksiyonlarında kalıcı hasarın ortaya çıkması şeklinde tanımlanmaktadır [1]. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında ; hemodiyaliz (HD) , periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyon (RT) ile renal replasman tedavisi (RRT) yaşam sürelerini uzatmakta ve çoğu vakada iyi bir yaşam kalitesi sağlamaktadır [2]. Böbrekleri kalıcı olarak bozan hastalıklar sonucu gelişen KBY gelişme sıklığı dünya genelinde ve ülkemizde büyük bir hızla artmaktadır. Ülkemizde bugün KBY'nin ileri evresinde olup diyaliz veya böbrek nakli ile yaşayan 60.000'i aşkın insan vardır [3].

SDBY'de kardiyovasküler hastalık ve kanser sıklığı, normal popülasyona göre daha yüksektir, ayrıca hastalık, immün yetmezlikle de ilişkilidir [4, 5]. Bu hasarların açıklanmasında, üremi; sorumlu tutulan başlıca etkidir, patojenik mekanizmada mikroinflamasyon ve oksidatif stres rol oynamaktadır [6, 7]. Bu etkenler, proteinlere, membran lipidlerine, karbonhidratlara ve DNA'ya etki ederler [8]. Genetik hasarın; erken yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar, aterosklerozis, mutagenез ve karsinogeneze neden olması, çalışmaların oksidatif DNA hasarına odaklanmasına neden olmuştur [9, 10].

Genotoksik ortam nedeniyle karsinogeneз oluşumunda rol alan ajanların araştırılmasında periferik lenfositler yaygın bir biçimde kullanılmaktadır [11].

KBY hastalarında, genomik hasarı göstermek için mikronukleus sıklığı, tek hücre jel elektroforezi, 8-hidroksi-2-O-deoksiguanozin (8OHdG) ölçümü , lökositlerdeki DNA içeriğinin incelenmesi ve kardeş kromatid değişim hızı gibi yöntemler kullanılmaktadır [10,12,13,14,15]. Konservatif tedavi altındaki SDBY hastalarında, yüksek oranda genomik hasarın bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır [13] .

Üremik hastalarda, renal fonksiyonların replasmanı amacıyla uygulanan HD işlemi, kandaki hücelere zarar verebilmektedir. Bu hastalarda, oksidatif stres riskinin yüksek olduğu ve beraberinde DNA hasarının olduğu ile ilgili bir görüş birliği bulunmaktadır. Markert ve ark, kanda oksijen kullanarak süperoksid gibi reaktif oksijen türleri (ROT) oluşturan nötrofiller gibi birtakım hücrelerin biyoyumlu membranlarla etkileştikten sonra inflamatuvar durumu kötüleştirdiklerini öne sürmektedir [16]. Ross ve ark, diyaliz mekanizmasının glutasyon enzim sistemi için gerekli olan substratları ve esansiyel faktörleri azaltmasının muhtemel olduğunu belirtmişlerdir [17].

Periton Diyalizinde, yabancı cismin (fleksibl kateter) varlığı ve yerleştirilme şekli, diyaliz sıvısı nedeniyle abdominal kavitede meydana gelen distansiyon ve peritonun su ve solütler için transport membranı olarak kullanılması enfeksiyonlara neden olabilmekte , mekanik ve metabolik komplikasyonlara yol açabilmektedir [18]. Ha ve ark, düşük Ph'lı ya da yüksek konsantrasyonlarda glukoz metaboliti bulunduran solüsyonlar içeren PD'nin invitro ortamda peritondaki mezotel hücrelerinin ölümüne ve DNA hasarına neden olduklarını göstermiştir [19]. Gotloib ve ark, ratların mezotel hücrelerini 2 saat boyunca invivo olarak yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz bıraktıklarında, bu

hücrelerde, hücre döngülerinin hızlandığını tespit ettiler. Daha sonra araştırmacılar, hücre kültürleri oluşturarak yaptıkları 30 günlük izlemin sonunda az sayıda hücrenin canlılığını sürdürebildiğini, bunlarda da anormal mitozların ve DNA hasarlarının bulunduğunu gözlemlədiler [20]. Wieczorowska-Tobis ve ark, normal pH ve daha düşük glukoz konsantrasyonları kullanılan PD sonucunda, düşük pH ve daha yüksek glukoz konsantrasyonlu solüsyonlara nazaran daha az intraperitoneal inflamatuvar süreç ve daha az peritoneal fibrozis tespit ettiler [21].

Bu çalışmada PD yapan hastalarda, muhtemel veya olası DNA hasarının comet test yöntemi ile ortaya konması amaçlanmıştır. Bu yolla elde edilecek bilgiler, uzun süreli sağlık problemleri oluşturacak potansiyel risklerin erken tespiti için kullanılabilir.

2.GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızında (GFH) üç aydan fazla süren azalma (GFH < 60ml/dak/1.73 m² olması) veya kan, idrar, görüntüleme yöntemleri ile ortaya konabilen yapısal ve fonksiyonel bozukluk olarak tanımlanmaktadır [23]. Kronik böbrek hastalığı glomerül filtrasyon hızına göre beş evreye ayrılmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dak /1.73/m² altına düştüğünde Evre V kronik böbrek hastalığı veya SDBY olarak kabul edilmektedir. Bu evreden itibaren renal replasman tedavisi gerekmektedir [24]. Renal replasman tedavisi üç şekilde yapılabilir: Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu.

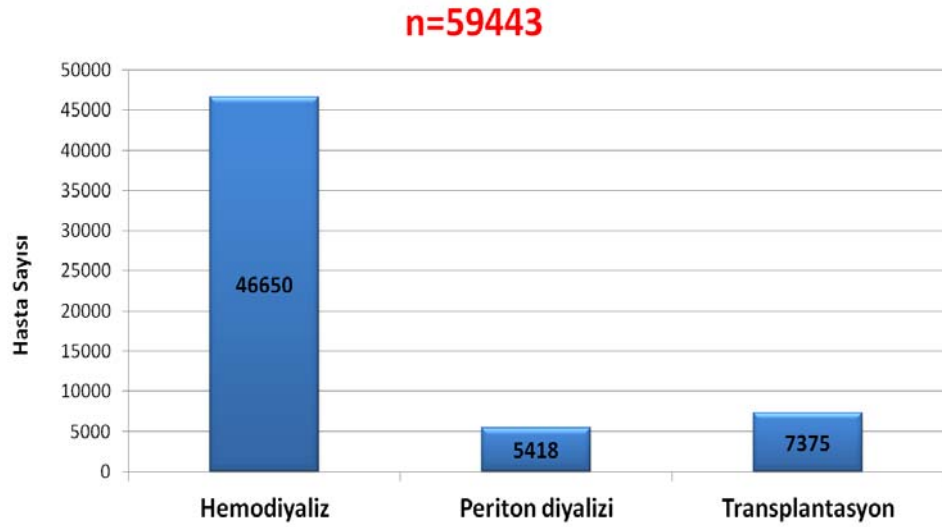
Sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) tedavisi ilk kez 1976 yılında Popovich ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [25]. Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulama tekniğindeki gelişmeler nedeni ile SDBY'li hastaların tedavisinde daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır [26]. SAPD tedavisinin avantajları: Daha iyi kan basıncı ve sıvı- elektrolit dengesinin sağlanması, hastaneye bağımlılığın olmaması, yaşam kalitesinin artması, eritropoetin gereksiniminin azalması ve maliyetinin HD'e göre daha düşük olmasıdır [27].

Periton diyaliz tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonu peritonittir [28]. Tekrarlayan peritonit atakları teknik yetersizliğe neden olmasının yanında, morbidite ve mortalitenin de artışına neden olmaktadır [28].

2.1.PERİTON DİYALİZİ

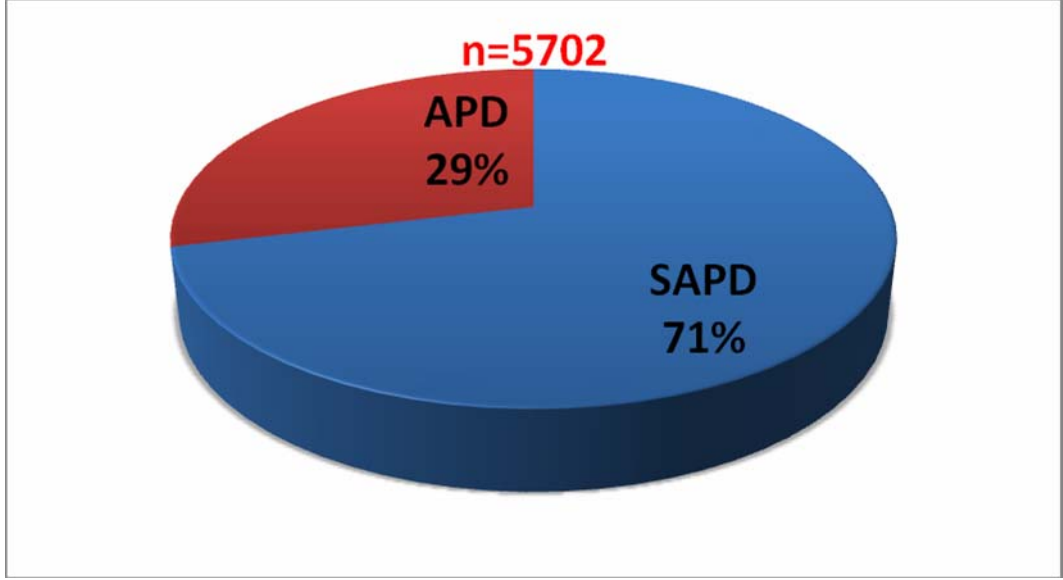
Sürekli ayaktan periton diyalizi, periton boşluğuna doldurulan diyaliz sıvısının birkaç saatlik bir dengeleme süresinden sonra yenisi ile değiştirildiği basit bir yöntemdir [29]. Periton diyalizi, son yıllarda hem dünyada hemde ülkemizde giderek artan sayıda hastaya uygulanmaktadır.

Türkiye’de 2009 sonu itibariyle Türk Nefroloji Derneği’nin bilgilerine göre 59443 hastaya son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile renal replasman tedavisi uygulanmaktadır [30].



Şekil 1: 2009 sonu itibariyle Türkiye’de RRT dağılımı [30]

Bunlardan 5418 (% 9,1) hasta periton diyalizi yapmaktadır (şekil 1). Bu hastaların % 71’i SAPD ve % 29’u aletli periton diyalizi (APD) uygulamaktadır [30]. Veriler şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: 2009 itibariyle SAPD ve APD uygulayan hastaların dağılımı [30]

2.1.1.PERİTON DİYALİZ TARİHÇESİ

1920’li yıllardan itibaren periton boşluğunu diyaliz amaçlı kullanmaya yönelik araştırmalar başlamıştır. Periyodik periton diyalizi 1960’dan itibaren gündeme gelmiştir. Palmer ve arkadaşları tarafından geliştirilen silikon kauçuk kateterlerinin 1968’de Tenckhoff tarafından yeniden düzenlenmesi ile aralıklı periton diyalizi uygulanmaya başlamıştır [31].

1976 yılında Popovich ve Moncrief tarafından ilk defa Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi yeni bir teknik olarak ortaya konulmuştur [31]. Bu tedavi başlangıçta cam şişelerle gerçekleştirilmiştir. Toroto Western Hastanesinde 1978 yılında Nolph, bu tedavide sağlam plastik torbaların kullanılabileceğini

göstermiştir [32]. Bu torbaların taşınabilirlik özelliği nedeni ile 1980 yılından sonra PD tüm dünyada daha sık uygulanmaya başlanmıştır [31].

2.1.2.PERİTON DİYALİZİNİN FİZYOLOJİSİ

Farklı konsantrasyonlu iki solüsyonu ayıran yarı geçirgen bir membran aracılığıyla az yoğun ortamdaki, çok yoğun ortama sıvı geçişine ozmoz denir. Bir çözelti içinde ozmoz sonucunda gelişen su basıncına ozmotik basınç denir. PD’de periton boşluğuna verilen diyaliz solüsyonunun içindeki glukoz gerekli ozmotik basıncı sağlar. Su periton zarından bu şekilde periton boşluğuna geçer. Solüt maddelerin çok yoğun oldukları ortamdaki daha az yoğun oldukları ortama göçüne difüzyon, suyun geçişi sırasında su ile birlikte solütlerin de geçmesine konveksiyon ismi verilmektedir [33].

Periton diyaliz değişimleri sırasında üç ayrı transport şekli, eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir. Üremik solütler ve potasyum, peritoneal kapiller kanından konsantrasyon gradienti ile periton diyaliz solüsyonuna, glukoz, laktat ve kalsiyum, diyaliz solüsyonundan kapillere diffüze olurlar. Periton diyaliz solüsyonunun hiperozmolaritesi suyun ve içerdiği solütlerin membrandan eş zamanlı olarak ultrafiltrasyonunu sağlar. Doğrudan ve dolaylı olarak lenfatik sisteme sabit bir su ve solüt absorpsiyonu gerçekleşir [34].

Periton diyaliz sistemi, peritona girişi sağlayan bir yol ile periton boşluğuna uygun diyaliz solüsyonunun verilmesi, belirli bir süre tutulması ve sonrasında boşaltılması şeklinde olmaktadır [35]. Diyaliz solüsyonunun periton boşluğunda beklediği sürede, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre ve diğer üremik

toksinler difüzyonla diyalizata geçerler. Solütlerin difüzyonu, konsantrasyon farkının yüksek olduğu başlangıç döneminde en hızlıdır. Diyaliz sıvısı ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça difüzyon hızı azalır ve kan ile diyaliz sıvı konsantrasyonu eşitlendiğinde difüzyon durur [36]. Ultrafiltrasyon; diyaliz solüsyonu içerisindeki yüksek düzeyde bulunan glukozun yarattığı, kan ve diyalizat arasındaki osmotik fark sayesinde gerçekleşir. Ultrafiltrasyon sayesinde hastaya verilen sıvıdan daha fazla sıvı geri alınabilir [37].

2.1.3.PERİTON BOŞLUĞU VE PERİTON MEMBRANI

Periton, periton boşluğunu sınırlayan seröz bir zarıdır. Vücut yüzey alanına eşit bir alana sahiptir. Bir erişkinde 1 ile 2 metrekare kadar bir alana sahiptir. Visseral ve paryetal periton olmak üzere iki bölüme ayrılır. Visseral periton total periton yüzeyinin %80'ini oluşturur. Kalan kısmını paryetal periton oluşturur ve periton diyalizinde daha fazla öneme sahiptir [38].

Periton zarı, mikrovillusları olan, ince, kaygan sıvı tabakası oluşturan tek tabakalı mezotel hücreleri ile örtülüdür. Bu tabakadan sonra, bağ dokusundan oluşan interstisyum yer alır. Bu tabakanın altında ise kan, lenf damarları ve sinir son uçları bulunur [34, 35].

Peritonun mikrovasküler yapısı arterioller, kapiller ve postkapiller venüllerden oluşmaktadır. Arterioller mikrovasküler direnci sağlayan esas faktördür, kapillerler ise sıvı ve solüt değişimini gerçekleştirirler, postkapiller venüller ise permeabiliteden ve esas olarak lökosit adezyonundan sorumludurlar [35].

Peritoneal transport için son yıllarda birçok model ortaya atılmış, kapiller duvar boyunca su ve solüt maddelerin geçişi birçok matematiksel model ile açıklanmaya çalışılmıştır. Günümüzde en çok kabul gören model 3 por modelidir. Bu model, PD esnasında oluşan ultrafiltrasyon, difüzyon ve konveksiyonu daha iyi açıklayabilmektedir. Endotel üzerinde farklı boyutlarda 3 tip por bulunmaktadır. Bütün porların % 0,1' den azını oluşturan, 20-40 nm çapındaki büyük porlardan protein ve immünglobulin gibi büyük moleküller geçerler. Üre, kreatinin, sodyum, potasyum ve glukoz gibi küçük solütlerin transportundan sorumlu olan porlar 4-6 nm çapındaki küçük porlardır. Ultra küçük veya transsellüler porlar olarak isimlendirilen 0,8 nm'den küçük çaptaki porlar ise sadece su transportundan sorumludurlar. Periton zarında mevcut olduğu bilinen bu porların, akuaporinlerin karşılığı olduğu düşünülmektedir [36, 38].

2.1.3.1 Peritoneal Dengelenme Testi (PET)

Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda diyaliz yeterliliğini belirleyen en önemli etkenlerden birisi de hastanın periton membranının geçirgenlik düzeyidir. Periton membranının üre, kreatinin gibi vücuttan uzaklaştırılması amaçlanan çeşitli solütlere karşı geçirgenlik derecesi peritoneal eşitlenme testi (PET) yapılarak belirlenir [39]. 1987 yılında Twardowski ve arkadaşları tarafından geliştirilen PET, periton membranının çeşitli solütlere karşı geçirgenliğini ölçen bir testtir [40].

Hızlı PET testinde, 2 litre diyaliz sıvısı karına verildikten sonra, 0, 2, ve 4. saatlerde diyaliz sıvısında glukoz konsantrasyonları ile diyalizat ve serum

kreatinin konsantrasyonları ölçülür. İki ve dördüncü saatlardaki diyalizat glukozu, 0. saat diyalizat glukozuna oranlanarak (D/Do), bulunan oran grafikte işaretlenir. Aynı şekilde diyalizat/serum kreatinin oranları da grafikte işaretlenir. Her iki grafikte de elde edilen eğriler, grafiklerde bulunan standart eğrilerle karşılaştırılarak, hastanın periton geçirgenliği saptanır [41].

Periton 4.saatteki D/P kreatinin oranlarına göre 4 farklı transport tipine ayrılmaktadır[41].

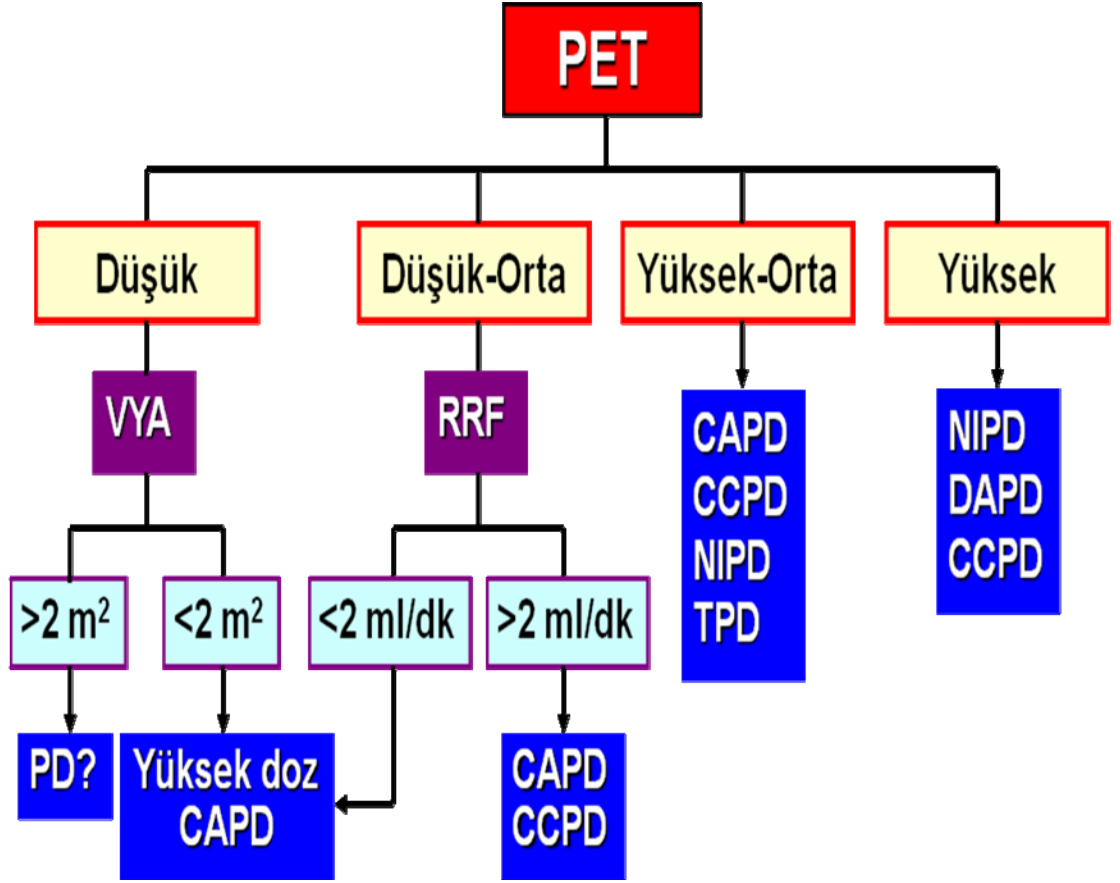
1-Yüksek geçirgen (D/P kre > 0.81)

2-Yüksek-orta geçirgen (D/P kre 0.85- 0.65)

3-Düşük-orta geçirgen (D/P kre 0.65-0.50)

4-Düşük geçirgen (D/P kre <0.50).

Düşük peritoneal geçirgenlikli olgularda ozmotik gradientin değişim süresince korunması nedeniyle mükemmel ultrafiltrasyon sağlanır, ancak üremik toksin atılımı yetersiz olabilir. Yüksek peritoneal geçirgenlikli olgularda ise yeterli solüt klirensi sağlanmasına karşın, ozmotik gradientin hızlı kaybolması sonucu ultrafiltrasyon yetersizliği görülebilir. Yüksek peritoneal geçirgenlik durumu kötü prognostik bir göstergedir [42]. Test sonucuna göre hasta için en uygun periton diyalizi rejimi belirlenir (Şekil 3). PET verileri; diyaliz dozunun reçetelendirilmesi, membran fonksiyonunun uzun süreli izlenmesi, solüt klirensi ve ultrafiltrasyon yetersizliklerinin ayırıcı tanısında da kullanılabilir [42]. İlk testin periton diyalizine başladıktan sonra 2-4 hafta içinde yapılması ve daha sonra 6 aylık aralıklarla veya klinik bir sorunla karşılaşıldığında tekrarlanması önerilmektedir [39].



Şekil 3: Peritoneal eşitleme testi (PET) verilerine göre önerilen periton diyalizi şemaları . [39]

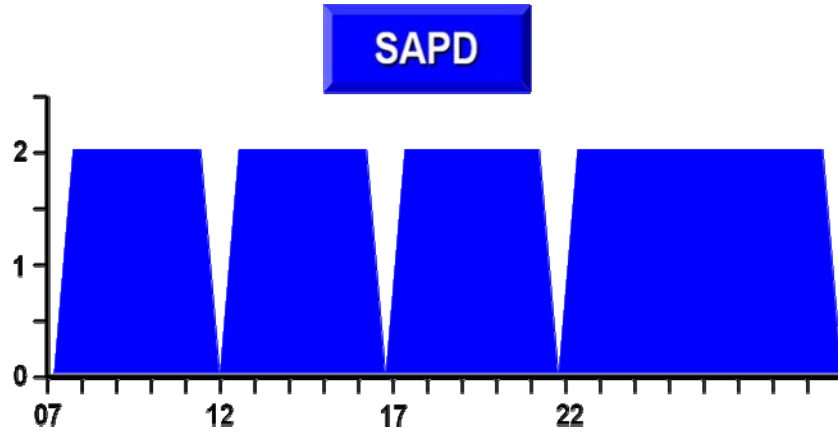
VYA; Vücut yüzey alanı, RRF; Rezidü renal fonksiyon, CAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, CCPD; Devamlı devirli periton diyalizi NIPD; Gece periton diyalizi TPD; Tidal periton diyalizi PD; Periton diyalizi

2.1.4.KRONİK PERİTON DİYALİZ ÇEŞİTLERİ

Periton diyaliz tedavisi sürekli ayaktan periton diyaliz (SAPD) ve aletli periton diyaliz (APD) tedavisi olarak uygulanmaktadır.

a.Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)

Bu sistemde karında sürekli diyaliz solüsyonu bulunmaktadır. Bu solüsyon, günde dört kez değiştirilmektedir; ancak hastanın bireysel gereksinimine göre bu değişim sayısı artırılıp, azaltılabilir [37]. Kullanılan diyaliz sıvısı periton boşluğunda bir sonraki değişime kadar kalır (şekil 4) . Diyaliz solüsyonunun periton boşluğuna verilmesi ve drene edilmesi manuel olarak gerçekleştirilir [43].

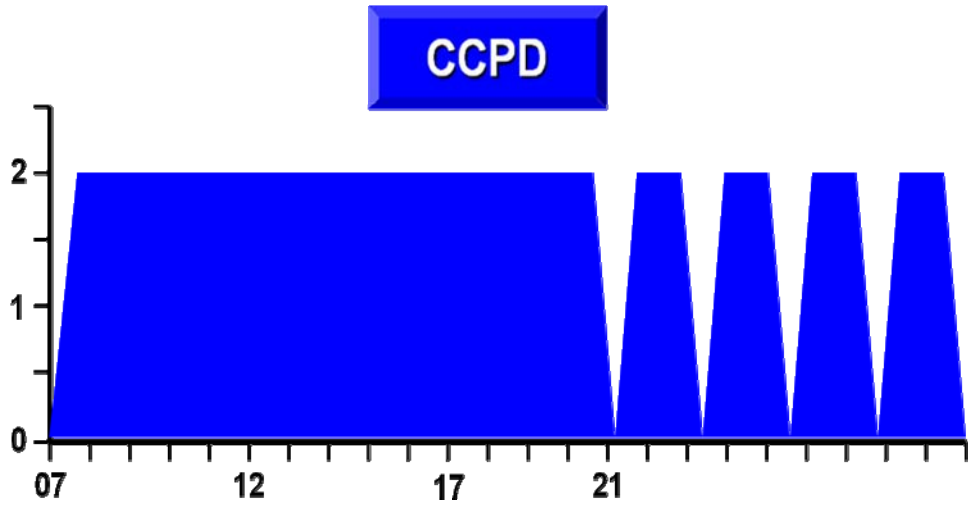


Şekil 4: Sürekli ayaktan periton diyalizi

b.Aletli Periton Diyalizi (APD)

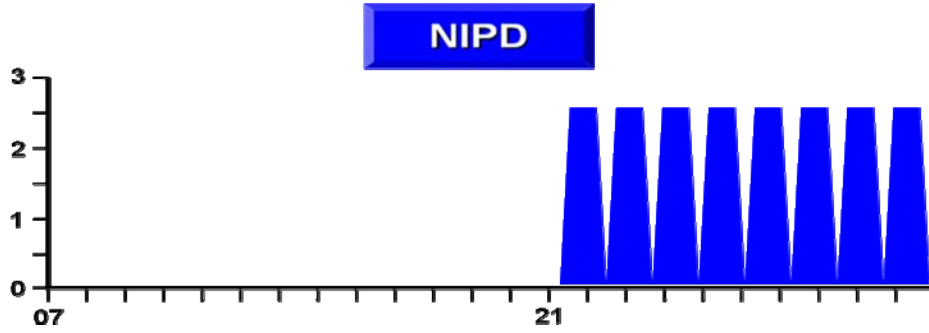
Genel olarak, sürekli siklik periton diyalizi (CCPD), gece aralıklı periton diyalizi ve tidal peritoneal diyaliz olarak ayrılır.

b1.Devamlı Devirli Periton Diyalizi (CCPD): Bu yöntemle gün içinde daha uzun değişimler gerçekleştirilirken gece otomatik olarak daha kısa değişimler gerçekleştirilir. Değişim için makine kullanılır. Gece her 2,5-3 saatte bir toplam 3-5 değişim yapılır (şekil 5). Gündüz periton boşluğunda diyaliz sıvısı bırakılır [44].



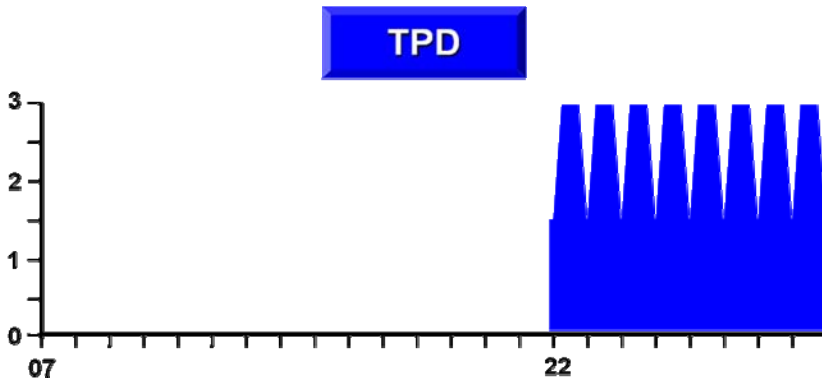
Şekil 5: Devamlı devirli periton diyalizi

b2.Gece Periton Diyalizi (NIPD): Bir makine aracılığıyla gece değişim zamanı 20-60 dakika olan 8-10 değişim yapılır (şekil 6). Diğer sistemlere göre daha fazla diyaliz sıvısı (16-20 L) kullanılır. Bu periton diyalizi, periton geçirgenliği yüksek olan hastalar ve peritonda 2-3 L diyalizat taşıyamayacak hastalar için uygun olabilir [45].



Şekil 6: Gece periton diyalizi

b3.Tidal Periton Diyalizi: Bu sistemde periton boşluğundaki sıvı hiçbir zaman tam olarak boşaltılmaz. Bir rezidüel sıvı volümü periton boşluğunda sürekli olarak vardır (şekil 7). Belirli miktarda diyaliz sıvısı makine ile verilir, beklenir ve geri alınır [43].



Şekil 7: Tidal periton diyalizi

2.1.5.PERİTON DİYALİZİ SOLÜSYONLARI

Periton diyaliz solüsyonları, şeffaf, yumuşak plastik torbalarda korunur. Uygulanan PD yöntemine göre değişik hacimlerde saklanırlar. Erişkin hastalar için SAPD solüsyonları 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 litrelik torbalar halinde bulunmaktadır. Torbalarda rutin yıkamada kullanılmak üzere 100 ml fazlalık bulunmaktadır [46]. PD solüsyonları ozmotik ajan olarak başlıca glukoz içerirler ve PVC torbalar içinde steril edilirler. Bu solüsyonlar, metabolik yıkım ürünlerinin ve sıvının etkin bir şekilde atılmasını sağlarlar, ancak biyoyumlu değildir. Düşük pH, yüksek ozmolarite, yüksek glukoz konsantrasyonu ve tampon olarak laktat kullanımı biyoyumsuzluğun ana nedenlerindedir [47]. Sterilizasyon işlemide, periton membranına zararlı olabilen glukoz yıkım ürünlerinin oluşmasına yol açarak bu soruna katkıda bulunur [48]. İstenmeyen bu özellikler uzun dönemde solüsyonların performansının azalmasına yol açar. Son yıllarda araştırmalar biyoyumsuz özellikleri en aza indirmek ve bu şekilde prognozu ve periton membranının uzun süre kullanılabilirliğini düzeltmek için yeni solüsyonların geliştirilmesine odaklanmıştır [49].

2.1.5.1.Diyaliz Solüsyonlarının İçeriği

PD solüsyonları, uygun konsantrasyonlarda elektrolitleri, ozmotik ajanları ve tampon maddeleri içerir [46].

Elektrolitler:

Sodyum: Diyaliz solüsyonlarının sodyum konsantrasyonu 132-134 mmol/L

arasında değişir. Bu konsantrasyonların serum sodyum düzeyi üzerine belirgin bir etkisi yoktur [46].

Potasyum: PD solüsyonları potasyum içermez. PD hastalarında diyalizatla günde yaklaşık olarak 30-40 mmol potasyum atılır. Bu miktar, diyetle günlük potasyum alımının yaklaşık olarak 70-80 mmol olduğu dikkate alındığında yeterli değildir. Buna rağmen, muhtemelen intestinal atılımın artması nedeniyle hastaların çoğunda serum potasyum düzeyi normaldir [46].

Magnezyum: PD solüsyonlarındaki magnezyum konsantrasyonları 0.25-0.75 mmol/L'dir. İyi bir magnezyum dengesi elde etmek için 0.25 mmol/L'lik konsantrasyon kullanılır [46].

Kalsiyum: PD solüsyonlarındaki kalsiyum konsantrasyonları 0.25-1.75 mmol/L'dir. Birçok çalışmada 1.0-1.25 mmol/L kalsiyum içeren PD solüsyonlarının kullanılması ile hiperkalsemi riski olmaksızın yeterli kalsiyum dengesinin ve kalsiyum içeren oral fosfor bağlayıcılar ile yeterli fosfat kontrolünün sağlanabildiği gösterilmiştir [46].

Ozmotik Ajanlar

Glukoz: PD solüsyonlarında sıklıkla kullanılan ozmotik ajan dekstrozdur.

Solüsyonlardaki dekstroz konsantrasyonları %1.5-%2.3-%4.25 olarak değişmektedir. Bu solüsyonlardaki anhidroz dekstroz olan glukoz konsantrasyonları ise %1.36 - %2.27 - %3.86 olarak değişmektedir. Glukozun iyi bir ozmotik ajan olması, nispeten güvenli, ucuz ve aynı zamanda bir kalori kaynağı olması gibi avantajlarının yanında bir takım dezavantajları da vardır. Uzun süreli kullanımında, periton membranında morfolojik değişikliklere yol

açar. Bu değişiklikler zamanla fonksiyon kaybına ve PD'nin etkinliğinin azalmasına yol açar. Ayrıca, hiperglisemi, insülin direnci, glukoz intoleransı, hiperlipidemi ve obezite gibi metabolik bazı yan etkilere neden olur [50, 51].

PD solüsyonlarındaki glukoz nedeniyle peritoneal dokuda ileri glikolizasyon son ürünleri (İGÜ) oluşabilir. Glukoza sürekli maruziyet interstisyumda neovaskularizasyona ve tip IV kollejen birikimine yol açabilir. Isı sterilizasyonu ile oluşan glukoz yıkım ürünleri (GYÜ) hem direkt sitotoksositeye yol açar hem de İGÜ oluşumunu hızlandırır. Bu olumsuzluklar araştırmacıları daha biyoyumlu ve GYÜ daha az olan solüsyonların geliştirilmesine yönlendirmiştir [52].

Yeni geliştirilen glukoz içeren solüsyonların ortak özellikleri, GYÜ düzeylerinin düşük olmasıdır. Bu solüsyonlar eskilerine oranla daha az asidik, nötral veya fizyolojik pH değerine sahiptirler. PD solüsyonlarında tampon molekül olarak laktat kullanılmaktadır. Bunun en önemli nedeni, ısı sterilizasyonu esnasında oluşan kalsiyum karbonatın çökmesi sorununun çözülememiş olmasıdır [50, 51].

Daha sonra geliştirilen çok odacıklı torbalar, ısı sterilizasyonu sırasında bikarbonat ve kalsiyumun birbirinden uzak tutulmasına imkân tanımıştır. Torbadaki odacıklar kullanımdan hemen önce birleştirildiğinde elde edilen solüsyon daha az asidik, nötral ya da fizyolojik pH değerine gelmektedir ve daha az GYÜ içermektedir [50, 51].

Birçok çalışma yeni geliştirilen bu solüsyonların, daha biyoyumlu olduğunu göstermektedir [50-52]. Bu solüsyonların, PD hastalarında mezotel hücre kütlelerinin bir göstergesi olarak kullanılan diyalizat CA 125 konsantrasyonunu arttırdığı, periton membranında inflamasyonun bir belirteci

olan diyalizat hyaluronan düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir ve yeni periton solüsyonlarının biyoyumluluk işareti olarak kullanılabilir [46, 53].

Ikodekstrin: Nişastanın hidrolizi ile elde edilen bir glukoz polimeridir. Ortalama molekül ağırlığı 16800 daltondur. Klinik kullanımda %7.5'lik solüsyonlar halinde bulunmaktadır. Ikodekstrinin %7.5'lik solüsyonu izoozmolardır (284 mosm/L).

Ultrafiltrasyon, kolloid yapının sağladığı ozmoz etkisiyle gerçekleşir [46].

Ikodekstrinin sıvı çekme hızı yavaştır ve peritonda bekleme süresi uzadıkça ultrafiltrasyon yapıcı etkisi daha iyi ortaya çıkar. Bu yüzden SAPD yapan hastalarda uzun gece döngüsünde ve APD yapan hastalarda gündüz döngüsünde kullanılır. Ayrıca periton damar yüzeyi artıkça ikodekstrinin ultrafiltrasyon yapıcı etkisi artar [54]. Bu sebeple damar yüzey alanı genişliği nedeniyle ultrafiltrasyon yetmezliği yaşanan hastalarda ikodekstrin faydalıdır [55]. Ikodekstrin solüsyonları dolaşımda maltoz yüklenmesine yol açmamak için 24 saatte en fazla bir döngüde kullanılmalıdır [46].

Ikodekstrinin solüsyonları, standart glukoz bazlı solüsyonlara kıyasla periton membranıyla daha biyoyumludur. Ikodekstrin solüsyonu % 3.86 glukoz solüsyonunun sağladığı miktara eşdeğer veya daha fazla ultrafiltrasyon sağlar [46]. Ikodekstrin solüsyonu kullanan hastalarda volüm ve kan basıncı kontrolünün kolaylaştığı, hiperlipideminin ve insülin direncinin düzeldiğine dair çalışmalar vardır [49].

Aminoasit: Ozmotik ajan olarak aminoasit içerir. Bu solüsyonlarda elde edilen ultrafiltrasyon hacmi daha azdır. Yüzde 1.1'lik aminoasitli solüsyon kullanılarak elde edilen ultrafiltrasyon, % 1.36'lık glukoz solüsyonu kullanılarak elde edilen ultrafiltrasyona eşdeğerdir. Solüsyonda bulunan aminoasitler, hem ozmotik etki

sağlar hem de beslenmesi yetersiz hastalarda fosfat içermeyen nitrojen kaynağı olarak kullanılır [46].

2.1.6 PERİTON DİYALİZ TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde küçük molekülü toksinler orta molekülülere daha önemli bulunmuştur [56]. Yeterliliğin ideal belirteci şöyle tanımlanmıştır: a) renal yetmezlikte birikmeli, b) dializle elimine olmalı, c) toksik olmalı, d) konsantrasyonu klinik sonuçla ilişkili olmalı, e) kolay tayin edilmeli, f) diğer solütlerin oluşum ve eliminasyonunu temsil etmelidir. Tüm bu özellikleri içeren bir madde yoktur. Ancak üre, bu özelliklerin çoğuna sahip olduğundan yeterlilik tayininde üre klirensi kullanılmaktadır [57].

Yeterlilik tanımı, kinetik modelle yapılan ölçümlerle değerlendirilmekle beraber, gerçekte hastanın sağ kalımı ve yaşam kalitesinin artmasını etkileyen durumları da içerir. Yeterli diyaliz, hastanın volüm durumunun korunması, kan basıncının kontrolü, kalsiyum-fosfor dengesinin sağlanması, yeterli beslenmenin devamının sağlanması gibi hastanın yaşam koşullarını iyileştirecek çok sayıda faktörde içerir [58].

Küçük Solüt Klirensine Göre Diyaliz Yeterliliğinin Değerlendirilmesi:

Periton diyalizinde klirens, ya Kt/V ya da kreatinin klirensi (CrCl) ile ölçülür. Her ikisi de bir peritoneal, bir de rezidüel renal komponent içerir [59].

Kt/V: Fraksiyonel üre klirensini ölçen birimsiz bir indekstir. Peritoneal Kt/V , diyaliz sonrası elde edilen diyalizatın 24 saat süre ile toplanması ve üre içeriğinin ölçülmesiyle hesaplanır. Bu, klirens terimi Kt 'yi vermek üzere aynı 24 saatlik peryoda ait ortalama plazma üre düzeyine bölünür. Rezidüel renal Kt , 24 saatlik idrar toplanarak aynı şekilde hesaplanır. Daha sonra iki Kt terimi toplam Kt 'yi vermek üzere toplanır ve toplam vücut suyunu gösteren V 'ye göre normalize edilir.

Kreatinin Klirensi (CrCL): Peritoneal CrCl ile rezidüel renal klirens toplanarak CrCl bulunur. Peritoneal CrCl, 24 saat süre ile toplanan diyaliz sıvısının kreatinin içeriği ölçülerek hesaplanır ve sonra bu değer serum kreatinine bölünür. Bu sonuç, 1.73 m² lik vücut yüzey alanı için düzeltilir [60].

Her ne kadar bu iki değerlendirme parametresi diyaliz yeterliliğinin tahmininde kabul edilen metodlar olsada, ölçüm ve hesaplama tekniklerindeki değişkenlikler ve belirlenmiş olan her iki hedef değerine ulaşılma güçlüğü değerlendirme güçlükler yaratmaktadır

National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKFDOQI)' in 2006 yılında yayınlanan kılavuzunda, son çalışmalar ışığında hedef Kt/V değeri 2'den 1.7'ye haftalık hedef CCL ise 60 l'den 50 l'e indirilmiştir [59]. Bu hedef değerlerin düşürülmesinde geniş randomize prospektif bir çalışma olan ADEMEX çalışması yüksek diyaliz dozunun sağ kalıma ek bir katkı sağlamadığını göstermiştir [61].

2.2.PERİTON DİYALİZ KOMPLİKASYONLARI

2.2.1 Enfeksiyon Dışı Komplikasyonlar [62-64]

- A.**Karın içi basınç artışına bağlı; sızıntı, herni, hidrotoraks, sırt ve bel ağrısı,
- B.**Gastrointestinal komplikasyonlar; konstipasyon, diyare, gastroözefagial reflü (GÖR), gastroparezi, pankreatit
- C.**Sıvı elektrolit dengesizlikleri; su-sodyum metabolizma bozuklukları, potasyum dengesizliği, asid-baz dengesizliği, hipervolemi, hipovolemi,
- D.**Eozinofilik peritonit
- E.**Sklerozan encapsüle peritonit
- F.**Ultrafiltrasyon yetersizliği
- G.**Kateter ile ilgili problemler; kateter yer değiştirmesi, hasarlanması
- H.**Hepatik subkapsüler yağlanma

2.2.2.Enfeksiyöz Komplikasyonlar [62]

- A.**Peritonit
- B.**Kateter çıkış yeri enfeksiyonu
- C.**Kateter tünel enfeksiyonu

2.3.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ VE OKSİDATİF STRES

Kronik böbrek yetmezliğinde progresif fonksiyon kaybını açıklayabilmek için ileri sürülen mekanizmalardan birisi de oksidatif strestir. Oksidatif stresin, idame diyaliz tedavisi alan ve almayan KBY hastalarında yükselmiş olduğu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur [65-67].

Bazı fizyolojik mediyatörlerin doğrudan veya dolaylı olarak böbrek hasarına neden olduğu saptanmıştır. Bu mediyatörler arasında nötrofiller, trombositler, glomerüler hücreler, kompleman ve koagülasyon sistemleri, sitokinler, biyoaktif lipitler, nitrik oksit ve reaktif oksijen türleri yer almaktadır [68-72].

Böbreklerdeki glomerüler hücrelerin, nötrofillerin, monosit/makrofajların ve trombositlerin normal işlevleri esnasında meydana gelen ROT, renal hücrelerin enerji üretimi ve transport fonksiyonlarında hasara neden olurlar, ayrıca morfolojik lezyonların oluşumundan ve proteinlere karşı glomerüler geçirgenliğin artmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir [72].

Üremik hastalarda yüksek düzeydeki oksidatif stresin ve doku hasarının başlıca kaynağı olarak *nötrofil-MPO-HOCl* ile katalizlenen oksidatif reaksiyonlar olduğu ileri sürülmektedir [73-76]. Bu nedenle, SDBY ve diyaliz tedavisi uygulanan KBY hastalarında yaygın bir durum olan inflamasyon ile böbrek hasarı progresyonu arasında doğrudan ilişki kurulabilmektedir [68-72].

Diyaliz tedavisinde kullanılan membran veya kontamine diyalizat sıvıları tarafından inflamatuvar yanıtta sorumlu olan nötrofillerin aktive edilmesinin ardından, PMNL'de solunum patlaması meydana gelir [77]. Burada rol oynayan NADPH oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), nitrik oksit sentetaz (NOS) ve

miyeloperoksidaz (MPO) gibi enzimler tarafından süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), HOCl ve NO gibi oksidatif hasara neden olan bileşikler oluşturulur [71, 75, 78, 79].

Oksidatif strese yol açarak böbrek hasarına neden olan bir diğer mekanizma ise, diyalizörlerin alternatif kompleman yolağını aktive etmesiyle gerçekleşir. Bu yolda muhtemelen IgG ve kompleman elemanlarının diyaliz membranına bağlanmasıyla, granüositler için biyoaktif yüzey oluşur ve membranla temas eden nötrofillerde aktivasyon ve degranülasyon indüklenir [66, 68, 80, 81].

Hemodiyaliz tedavisi alan hastalardaki yukarıda sayılan nedenlere ek olarak ROT miktarında artışa yol açan ek faktörler arasında;

- Uygulanan diyaliz tedavisi ile birikmiş olan üremik toksinlerin tamamının uzaklaştırılmaması,
- Ekstrakorporal dolaşıma yeniden maruz kalınması,
- Proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin uyarılması ve uzaklaştırılmasının azalması,
- Belirli miktarda bakterilerin geri sızması ve
- Regüler diyaliz için kullanılan sıvıda artan endotoksin düzeyinden kaynaklanan endotoksemi sayılabilir [82, 83].

HD tedavisinde üremik toksinler uzaklaştırılırken, eser elementler ve hidrofobik yapıda, proteine bağlı olmayan düşük molekül ağırlığındaki bileşikler de diyalizat sıvısına geçer ve bu durum serum düzeylerinin azalmasına yol açar. Bu eser elementlerden birisi de, antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz (GSH-Px) için esansiyel olan selenyumdur. Antioksidan vitaminlerden vitamin C

ve E'de diyalizat sıvısına geçerek, plazmada oksidatif hasarın artmasına neden olmaktadır [66, 84].

HD tedavisi ayrıca, plazma SOD, katalaz, glutatyon redüktaz (GSSG-Red) ve GSH-Px gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır. Bu azalmanın, böbrekler tarafından enzimlerin sentezinde azalmaya bağlı olabileceği gibi, üremik toksinlerin enzimlerin protein yapısında değişikliğe neden olmasına da bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Nitekim, MPO'dan kaynaklanan hipoklorik asidin GSH-Px'i inaktive ettiği gösterilmiştir [66, 84].

KBY tedavisinde PD uygulanan hastaların klinik bulguları incelendiğinde ise; okside/ redükte albümin oranındaki artışın, oksidatif stres ile ilişkili oluşu belirtilmiştir. Ayrıca tedavi sırasında kullanılan diyalizatın yüksek glukoz içeriğinin de oksidatif stres ve protein karbinol türevlerinin doku ve plazmada birikmesi şeklinde tarif edilen karbonil stres ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Diyalizatın, otooksidasyon ve/veya ısıtma ile sterilizasyon işlemi sırasında glukoz yıkım ürünlerinin arttığı ve glikasyon reaksiyonlarıyla AGE oluşumunu hızlandırdığı düşünülmüştür.

Diğer bir replasman tedavisi yöntemi olan renal transplantasyon operasyonu sonrasında, SDBY hastalarındaki oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin, sağlıklı kişilerin plazma düzeylerine yakın olduğu belirlenmiştir [70].

Bir başka araştırmada ise RT tedavisi alan hastalarda inflamasyon nedeniyle oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir [85].

2.3.1.Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oksidatif Stres Belirteçleri

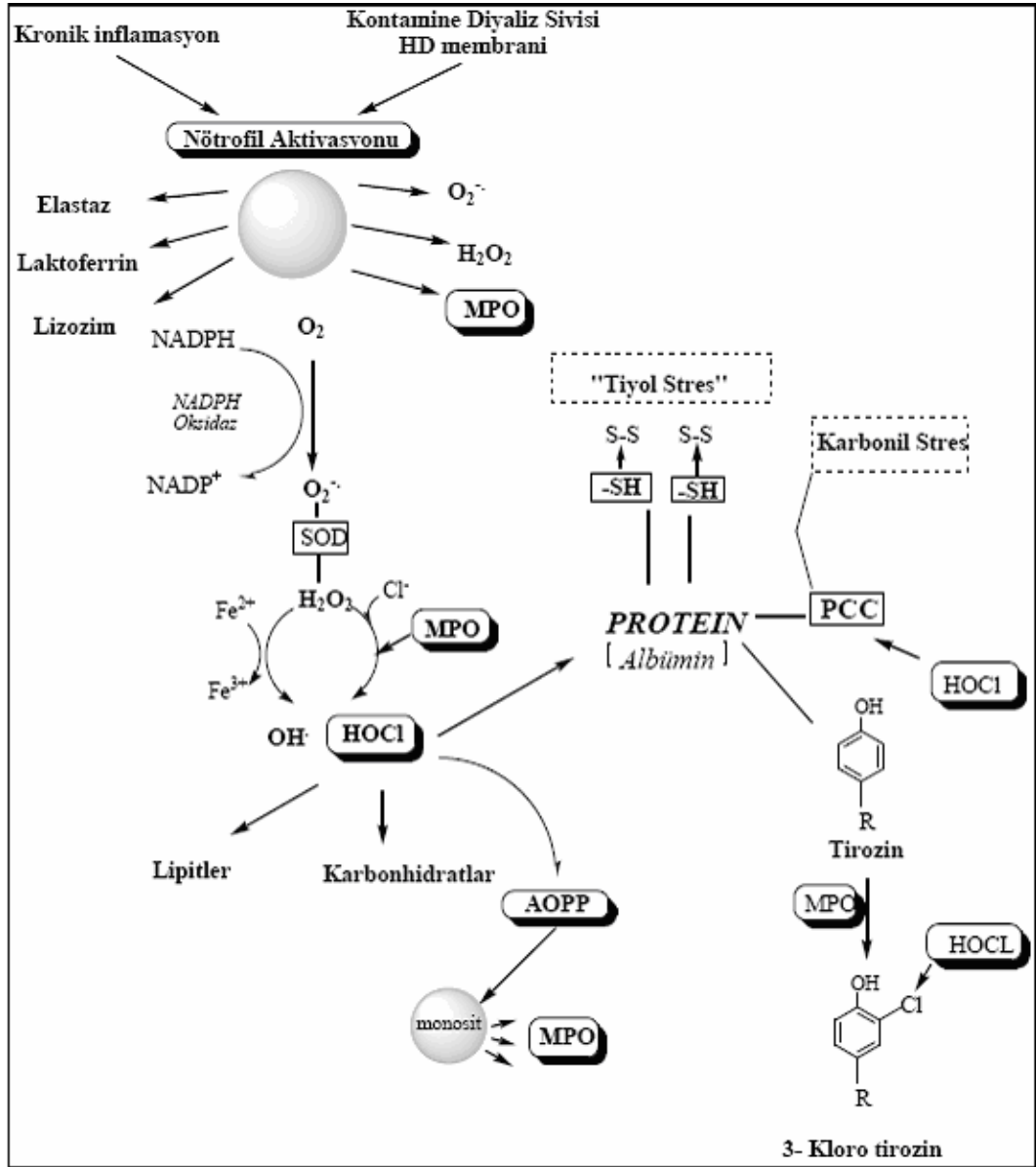
Oksidatif stresin, hastalıkların patogeneğinde veya progresyonundaki rolünü anlayabilmek için, uygun belirteçlerin kullanılması gereklidir. ROT kaynaklı oksidatif hasar en fazla protein, lipit ve nükleik asit gibi biyolojik molekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin belirlenmesinde, genellikle bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler uygulanmaktadır [78].

Daha önceki bölümlerde belirtildiği üzere KBY sürecinde gelişmiş ve renal replasman tedavilerinin uygulanması ile yükselmiş olan oksidatif stresin başlıca kaynağının MPO tarafından oluşturulan HOCl olduğu düşünülmektedir [86].

Hipoklorik asitin primer hedefleri proteinler olup, lipit veya nükleik asitlere çok az veya hiç etki göstermezler.

Oksidatif stresi belirlemede, lipid oksidasyonunu yansıtan malondialdehit (MDA) ölçümleri, geçmişte sıklıkla kullanılmış olsa da; KBY hastalarında hem lipit peroksidasyonunu hem de intra- ve ekstra-selüler antioksidan potansiyeli değerlendiren çalışmalar, uyumsuz sonuçlar vermiştir [78, 86]. Bu nedenle KBY ve renal replasman tedavileri esnasında meydana gelen oksidatif stresin değerlendirilmesi için protein oksidasyon ürünlerinin belirteç olarak kullanılması uygun bulunmaktadır [78, 86]. Ayrıca lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın ve nükleik asit oksidasyon ürünlerinin yarı ömürlerinin kısa olması, stabil yapıda olmamalarına karşılık, protein oksidasyon ürünlerinin stabil bir kimyasal yapıda olup, uzun süre dolaşımında kalmaları günümüzde, KBY'de oksidatif stres belirteci olarak lipit türevleri yerine protein oksidasyon ürünlerinin kullanımının giderek yaygınlaşmasına neden olmuştur [78, 86]. Ayrıca KBY hastalarında oksidatif

hasarın belirlenmesinde genel bir belirteç olan plazma antioksidan kapasite tayini de uygulanmaktadır [87, 88].



Şekil 8. KBY ve replasman tedavisinde protein oksidasyon yolları [88]

2.4.PERİTON DİYALİZ HASTALARINDA MORTALİTE NEDENLERİ

Diyaliz tedavisi, hastaların üremi nedeni ile ölmelerini önler. Buna rağmen SDBY'li hastalarda yaşam süresinin kısa olması hala önemli bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 40-45 yaş arasında diyaliz tedavisine başlanan hastaların yaşam süresi ortalama 8 yıl, 60-64 yaş arası diyalize başlayan hastaların yaşam süresi ortalama 4,5 yıldır [89].

Ölüm nedenleri arasında en sık kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, serebrovasküler olaylar yer almaktadır [90].

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) idame diyaliz tedavisi alan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olup yaklaşık olarak ölümlerin % 50'sinden sorumludur. Kardiyovasküler hastalık nedeni ile ölümler genel popülasyonda azalmasına karşın diyaliz hastalarında bu azalma görülmemektedir. Bunun nedeni, hastaların çoğunda diyabetes mellitus varlığı ve diyaliz tedavisi öncesi KVH olmasıdır [89]. Kardiyovasküler hastalıkların yaklaşık %40'ını iskemik kalp hastalıkları oluşturur.

Diyaliz hastalarında, diyabetes mellitus (DM) gibi eşlik eden hastalıkların olması önemli sorunlardan biridir. Uzun diyabet yaşı, yaşam süresine olumsuz katkıda bulunmaktadır [91]. Diyabetik hastaların mortalite oranları, diyabeti olmayan benzer yaştaki hastalardan anlamlı derecede daha yüksektir. Ayrıca DM varlığı koroner hastalığı için majör risk faktörüdür .

Diyaliz hastalarında diğer ölüm nedenleri arasında; hipertansiyon, metabolik bozukluklar özellikle hiperpotasemi, yüksek kalsiyum-fosfor çarpımı, paratiroid hormon yüksekliği, hiperlipidemi, sol ventrikül hipertrofisi sayılabilir [92].

Yaş, diyaliz hastalarında mortaliteyi etkileyen diğer bir nedendir. Genç hastalarda yaşam süresi daha iyi iken yaşlı hastalarda yaşam süresi belirgin olarak azalmaktadır [93].

Anemi, prediyaliz döneminde, sol ventrikül büyümesiyle (SVH) ilişkili bulunmuştur [94]. Benzer şekilde diyaliz hastalarında da, anemi progresif sol ventrikül dilatasyonu, hipertrofisi ve denovo kalp yetmezliği gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [95]. Recombinant eritropoetin tedavisi ile aneminin parsiyel olarak düzeltilmesi SVH'nde gerilemeye neden olur. Ancak kardiyovasküler mortalitenin azaldığına dair kanıt yoktur [96].

Hipoalbuminemi, diyaliz hastalarında prognozu belirlemede önemlidir. Hipalbumineminin sol ventrikül dilatasyonu ile ilişkili olduğunu, denovo kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı için predispozisyon oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [94].

Hipoalbuminemi, PD hastalarında HD hastalarına göre daha karakteristik bir bulgudur. Günümüzde, hipalbumineminin nedenleri daha iyi bilinmektedir, bunlar multifaktöriyeldir [97]. Çok sayıda çalışma hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında önemli derecede protein-enerji malnütrisyonu geliştiğini göstermiştir. Özellikle düşük serum albümin düzeyleri gibi kötü beslenme göstergeleri, diyaliz hastalarında yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olur. Düşük serum albümin düzeyi diyaliz popülasyonunda mortalitenin en sabit ve güçlü belirleyicilerinden biridir. Bu nedenle beslenme durumunun değerlendirilmesinin ve beslenme için düzeltici müdahalenin erken yapılması diyaliz hastalarının tedavisinin rutin bir parçası olmalıdır [98].

Rezidü renal fonksiyon, küçük solüt klirensinde önemli rol oynamaktadır [99]. Haftalık kreatinin klirensinin % 40'ını ve toplam Kt/V'nin yaklaşık %25'ine katkıda bulunmaktadır [100]. Bu katkı büyük ve orta molekül ağırlıklı solüt klirensine de katkıda bulunur [101]. CANUSA çalışması rezidü renal fonksiyonu azalan hastaların mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir [102]. Rezidü renal fonksiyon kaybı volüm yüklenmesini, kan basıncı kontrolünü olumsuz etkilemekte, sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunmakta ve tüm bunlar kardiyovasküler mortalitenin artışına sebep olmaktadır [103]. Ayrıca rezidü renal fonksiyon varlığı diyetle protein alımını ve beslenmenin düzenlenmesine de olumlu katkıda bulunmaktadır [104].

Yeterli diyaliz, hastanın volüm durumunun korunması, kan basıncının kontrolü, kalsiyum-fosfor dengesinin sağlanması, yeterli beslenmenin devamının sağlanması gibi hastanın yaşam koşullarını iyileştirecek çok sayıda faktörü içerir [58]. Ayrıca haftalık kreatinin klirensi ve Kt/V'de yeterli diyaliz göstergelerindedir. Yetersiz diyaliz mortalite artışına sebep olmaktadır [105].

2.5.KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE DNA HASARI

SDBY, normal popülasyona göre artan kardiyovasküler hastalık, kanser sıklığı ve immün yetmezlik ile ilişkilidir [4, 5]. Bu sonuçların açıklanmasında, üremi; sorumlu tutulan başlıca etkidir, patojenik mekanizmada mikroişlemasyon ve oksidatif stres rol oynamaktadır [6, 7]. Bu etkenler, proteinlere, membran lipidlerine, karbonhidratlara ve DNA'ya etki ederler [8]. Genetik hasarın; erken yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar, aterosklerozis,

mutagenез ve karsinogeneze neden olması, çalışmaların oksidatif DNA hasarına odaklanmasına neden olmuştur [9, 10].

Üremik hastalarda, renal fonksiyonların replasmanı amacıyla uygulanan hemodiyaliz işlemi, kandaki hücelere zarar verebilmektedir. Bu hastalarda, oksidatif stres riskinin yüksek olduğu ve beraberinde DNA hasarının olduğu ile ilgili bir görüş birliği bulunmaktadır. Markert ve ark, kanda oksijen kullanarak süperoksid gibi ROT oluşturan nötrofiller gibi birtakım hücelerin biyo-uyumlu membranlarla etkileştikten sonra inflamatuvar durumu kötüleştirdiklerini öne sürmektedir [16]. Ross ve ark, diyaliz mekanizmasının glutasyon enzim sistemi için gerekli olan substratları ve esansiyel faktörleri azaltmasının muhtemel olduğunu belirtmişlerdir [17].

Periton Diyalizinde, yabancı cismin (fleksibl kateter) varlığı ve yerleştirilme şekli, diyaliz sıvısı nedeniyle abdominal kavitede meydana gelen distansiyon ve peritonun su ve solütler için transport membranı olarak kullanılması enfeksiyonlara neden olabilmekte , mekanik ve metabolik komplikasyonlara yol açabilmektedir [18]. Ha ve ark, düşük Ph'lı ya da yüksek konsantrasyonlarda glukoz metaboliti bulunduran solüsyonlar içeren PD'nin invitro ortamda peritondaki mezotel hücelerinin ölümüne ve DNA hasarına neden olduklarını göstermiştir [19]. Gotloib ve ark, ratların mezotel hücelerini 2 saat boyunca invivo olarak yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz bıraktıklarında, bu hücelerde, hücre döngülerinin hızlandığını tespit ettiler. Daha sonra araştırmacılar, hücre kültürleri oluşturarak yaptıkları 30 günlük izlemin sonunda az sayıda hücrenin canlılığını sürdürebildiğini, bunlarda da anormal mitozların ve DNA hasarlarının bulunduğunu gözlemlədiler [20]. Wiczorowska-Tobis ve ark,

normal pH ve daha düşük glukoz konsantrasyonları kullanılan PD sonucunda, düşük pH ve daha yüksek glukoz konsantrasyonlu solüsyonlara nazaran daha az intraperitoneal inflamatuvar süreç ve daha az peritoneal fibrozis tespit ettiler [21].

Genotoksik ortam nedeniyle karsinogenez oluşumunda rol alan ajanların araştırılmasında periferik lenfositler yaygın bir biçimde kullanılmaktadır [11]. KBY hastalarında, genomik hasarı göstermek için mikronukleus sıklığı, tek hücre jel elektroforezi, 8-hidroksi-2-O-deoksiguanozin (8OHdG) ölçümü , lökositlerdeki DNA içeriğinin incelenmesi ve kardeş kromatid değişim hızı gibi yöntemler kullanılmaktadır [10,12,13,14,15].

Bu çalışmada PD yapan hastalarda, muhtemel veya olası DNA hasarının, yaygın kullanılan, klinik anlamlılığı yüksek, geçerliliği olan Comet test yöntemi ile ortaya konması amaçlanmıştır.

3.MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta ve kontrol grubu

Bu çalışmaya; Aralık 2002 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda SAPD kateteri takılan ve periton diyaliz tedavisine başladıktan sonra en az 6 ay takip edilmiş olan 12'si erkek 15'i kadın toplam 27 SDBY'li hasta alındı. PD tedavisi gören SDBY'li hastalar ile normal popülasyondaki DNA hasarını karşılaştırmak amacıyla 25 sağlıklı yetişkinden kan alınarak kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubu, sigara ve alkol almayanlardan oluşturuldu.

Hastaların dosyaları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı arşivinden elde edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri hasta dosyalarındaki kayıtlardan tespit edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışmanın amacı ve uygulanacak genetik test hakkında bilgi verildi, yazılı onamları alındı. Çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih; 11.05.2011, karar no:151).

3.2 Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri

Alınma kriterleri

- 1) 18 yaş üstü Evre 5 kronik böbrek yetmezliği olup en az 6 aydır PD tedavisi gören hastalar ve 18 yaş üstü sağlıklı bireyler (kontrol grubu).
- 2) Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve çalışma onam formunu imzalayan hastalar .

Dışlanma kriterleri

- 1) Periton diyalizi tedavisine uyum göstermeyen ve aktif peritonit atağı geçiren hastalar.
- 2) Malignite, kemoterapi veya immünsupresif tedavi alma öyküsü olan hastalar.

3.3 Kullanılan gereç ve yöntem

3.3.1 Comet testi

Comet tekniğinde, sağlıklı ve sigara içmeyen 25 bireyden ve periton diyaliz tedavisi gören 27 hastadan alınan periferik kan lenfositleri kullanılmıştır. Teknikte Mamur ve ark.'nın kullandıkları metod bazı modifikasyonlarla izlenmiştir [106]. Bu amaçla donörlerden alınan taze periferik kan, ependorflara konulmuştur. Daha sonra, stok kandan 100'er µl alınarak içerisinde 1'er mL fosfat tamponu (PBS) bulunan ependorflara eklenmiş ve 10 dak. buz dolu kapta bekletilmiştir. Süre sonunda, lenfosit ayırıcı solüsyonu olan Biocoll, her bir ependorfa 100'er µl eklenmiştir. Ependorflar 4 °C'de 1060 rpm de 3 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası izole edilen lenfositlerin 100'er µl'si alınarak içerisinde %10'luk dimetil sülfoksit (DMSO) ve fetal kan serumu bulunan ependorflara aktarılmış ve - 80°C'de çalışılana kadar muhafaza edilmiştir. Çalışılacağı zaman ependorflar 3000 rpm'de 5 dak. santrifüj edilmiş ve süpernatant atılmıştır. Daha sonra her bir doz 100'er µl PBS ile resüspanse edilmiştir. Önceden yüksek erime ısıyla agar ile kaplanan lamaların üzerine, 75 µl'si, 100 µl lenfositlerle karıştırılan düşük erime ısıyla agar damlatılmış ve lamel ile kapatılmıştır. Bu şekilde preparatlar 15-20 dak. Buzdolabında +4 °C'de bekletilmiştir. Lameller lamaların üzerinden yavaşça kaldırıldıktan sonra lizing solüsyonuyla (2,5 M NaCl, 100 mM etilendiaminotetraasetik asit (EDTA), 10mM Tris, PH: 10'a ayarlanır) 1 saat muamele edilmiştir.

Süre bitiminde lamalar, içerisinde elektroforez tamponu (pH>13) bulunan tanka yerleştirilmiş ve burada 20 dakika bekletilmiştir. Amaç, DNA sarmalının çözülmesidir. Daha sonra 25 V, 300 mA'de 20 dakika elektroforez yapılmıştır. Preparatlar, nötralizasyon tamponu (0,4 M Tris, pH=7,5) ile muamele edilmiştir. Nötralizasyon bitiminde lamaların üzeri 20 µg/ml'lik etidyum bromid boyası ile kaplanmış, lamel kapatılmış ve +4 °C'de 20 dakika bekletilmiştir. Bu uygulamaların hepsi, çevre kaynaklı DNA hasarını önlemek amacıyla karanlık ortamda gerçekleştirilmiştir.

3.3.2 Görüntü analizi ve comet sayımı

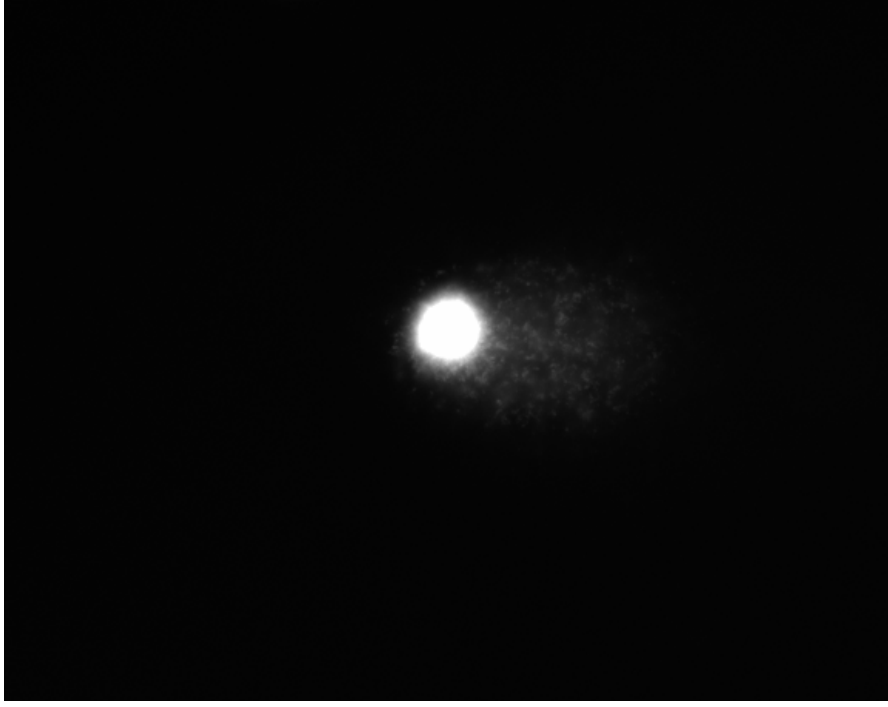
Preparatlar boyandıktan sonra Olympus marka flörsan mikroskop (546 nm eksitasyon ve 590 nm bariyer filtreli) altında 400X büyütmede incelemeye alınmıştır. Çalışılan her bir birey için 100 hücre "Comet Assay IV, Perceptive Instruments Ltd., UK" kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar DNA hasarı göstergeleri olan, % kuyruk yoğunluğu ve kuyruk uzunluğu cinsinden değerlendirilmiştir. Hücrelerin flörsan mikroskop altında oluşturdukları görüntü analizlerinde, ortaya çıkan kuyruk uzunluğunda ve % kuyruk yoğunluğunda artış DNA hasarının göstergesi olarak kabul edilmiştir.



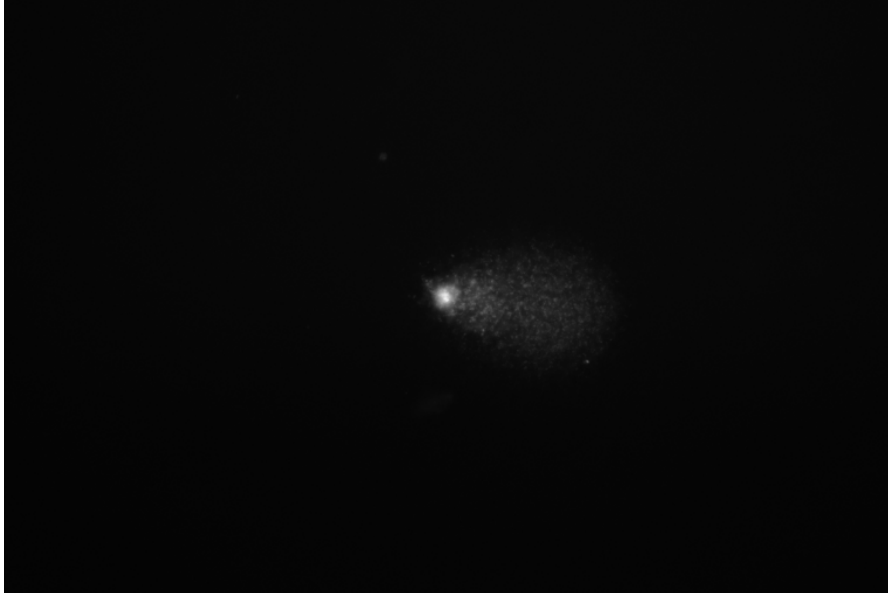
Şekil 9. Hasarsız hücre görünümü



Şekil 10. Az hasarlı hücre görünümü



Şekil 11. Orta hasarlı hücre görünümü



Şekil 12. Çok hasarlı hücre görünümü

3.4 İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak ifade edilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelenmiştir.

DNA hasarının belirlenmesinde ; kuyruk uzunluğu ve % kuyruk yoğunluğu açısından gruplar arasındaki farkın anlamlılığını belirlemek amacıyla *t* testi uygulanmıştır. Korelasyon katsayıları, Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık, P değerinin 0,05'ten küçük olması şeklinde tanımlanmıştır.

4.BULGULAR

1.Hastaların Genel Karakteristikleri

Bu çalışmaya Aralık 2002 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda SAPD kateteri takılan ve periton diyaliz tedavisine başladıktan sonra en az 6 ay takip edilmiş olan 12'si erkek 15'i kadın toplam 27 SDBY'li hasta alındı. PD tedavisi gören SDBY'li hastalar ile normal populasyondaki DNA hasarını karşılaştırmak amacıyla, 25 sağlıklı yetişkinden kan alınarak kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubu sigara ve alkol almayanlardan oluşturuldu.

Hastaların dosyaları Gazi Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı arşivinden elde edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri hasta dosyalarındaki kayıtlardan tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, BMI ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda ortalama yaş 34,8 yıl , ortalama diyaliz süresi 36,5 ay ve ortalama BMI 25,9 olarak saptandı.

Hasta grubu altta yatan primer hastalıklar açısından incelendiğinde 15 hastada HT, 4 hastada DM, 1 hastada GLNF, 2 hastada SLE, 1 hastada preeklampsi, 1 hastada FMF, 1 hastada VUR, 1 hastada PKBH ve 1 hastada primeri bilinmeyen şekilde saptandı (tablo 1). Bu hastaların 13'de diyaliz süresi 36 ayın üzerindeydi, son altı ay içinde hastalardan 17'si eritropoietin , 18'i D vitamini almaktaydı. Ferritin değeri 500'ün üzerinde 6 hasta mevcuttu. Hastaların 17'sinde BMI 25 ve üzerinde saptandı. Ayrıca 7 hastada primer hastalık olarak veya daha sonra izlemde ortaya çıkan DM mevcuttu.

Hasta ve kontrol grubunun demografik bulguları ve hastaların laboratuvar değerleri tablo 2 ve tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 1 . Altta yatan primer hastalıklara göre hastaların dağılımı

Primer Hastalık	n (%) 27
HT	15 (%55,6)
DM	4 (%14,8)
GLNF	1 (%3,7)
SLE	2 (%7,4)
PREEKLAMPSİ	1 (%3,7)
FMF	1 (%3,7)
VUR	1 (%3,7)
PKBH	1 (%3,7)
PRİMERİ BİLİNMEYEN	1 (%3,7)

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu n 27	Kontrol grubu n 25
<i>Yaş (ortalama ± SD)</i>	34,8 ± 8,6	33,08 ± 6,7
<i>Cinsiyet</i>		
<i>Erkek</i>	13 (%48,1)	13 (%52)
<i>Kadın</i>	14 (%51,9)	12 (%48)
<i>BMI (ortalama ± SD)</i>	25,9 ± 3,5	24,6 ± 4,0
<i>Diyaliz Süresi (ortalama ± SD) (ay)</i>	36,5 ± 27,7	

2.Comet testi sonuçları

Bu çalışmada, periton diyalizi tedavisi gören hastalardan izole edilmiş insan periferik lenfositlerinde DNA seviyesinde hasar olup olmadığı comet testi kullanılarak belirlenmiştir. Buna göre, kuyruktaki DNA yoğunluğu ve comet kuyruk uzunluğu periton diyaliz tedavisi alan hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda artmıştır. PD süresi arttıkça DNA hasarı artmakta, ancak PD tedavi süresi ile DNA hasarı arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon oluşturamamıştır. Diyabeti olan hastalarda olmayan hastalara göre kuyruk uzunluğunda önemli düzeyde artış belirlenmiştir. Benzer şekilde, ferritin düzeyi 500'ün üzerinde olan periton diyalizi tedavisi gören hastalarda kuyruk uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlemlenmiştir. Eritropoietin ve D vitamini alanlar ve almayanlar, hemoglobin değeri 12'nin altında ve üstünde olan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir.

Comet testi sonuçları tablo 4 'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar değerleri

	N	Ortalama \pm SD
HB	27	10,5 \pm 1,7
AKŞ	27	10,9 \pm 49
ALT	27	14 \pm 8
AST	27	12 \pm 5,5
ALP	27	94 \pm 72
GGT	27	24 \pm 14
BUN	27	54 \pm 17
KRE	27	8,2 \pm 3,0
ÜA	27	5,6 \pm 1,1
T.PROT	27	6,4 \pm 0,6
ALB	27	3,5 \pm 0,4
PH	27	7,37 \pm 0,04
HCO3	27	23 \pm 2,7
CA	27	8,8 \pm 0,7
P	27	4,6 \pm 1,02
NA	27	137 \pm 3,2
K	27	4,3 \pm 0,5
KOLESTEROL	27	179 \pm 78
LDL	27	106 \pm 33
HDL	27	36 \pm 12
TG	27	174 \pm 110
FERRİTİN	27	330 \pm 230
PTH	27	354 \pm 310
HBA1C	7	6,7 \pm 0,98

Tablo 4. Periton diyaliz tedavisi alan hastaların insan periferik lenfositlerinde DNA hasarı frekansları

Gruplandırma Kriterleri	Gruplar	Birey sayısı	Kuyruk uzunluğu (μm)	Kuyruk yoğunluğu (%)
Hasta / Kontrol	Kontrol	25	64,95 \pm 0,47	12,23 \pm 0,36
	Hasta	27	69,60 \pm 0,66 ***	11,29 \pm 0,31*
Eritropoietin (E) kullanımı	E almayan	10	69,43 \pm 1,11	11,00 \pm 0,47
	E alan	17	69,71 \pm 0,82	11,46 \pm 0,42
D vitamini kullanımı	D vit. almayan	9	69,01 \pm 0,97	11,50 \pm 0,53
	D vit. Alan	18	69,40 \pm 0,86	11,18 \pm 0,39
DM olanlar /ve olmayanlar	DM yok	20	68,85 \pm 1,14	11,52 \pm 0,53
	DM var	7	75,80 \pm 1,35 ***	12,01 \pm 0,67
Hemoglobin (Hb) değeri	Hb<12 olanlar	20	69,65 \pm 0,78	11,10 \pm 0,37
	Hb \geq 12 olanlar	7	69,47 \pm 1,25	11,83 \pm 0,64
Ferritin (Fe) düzeyine göre	Fe<500	21	68,23 \pm 0,74	11,08 \pm 0,36
	Fe>500	6	74,36 \pm 1,42 ***	12,00 \pm 0,66

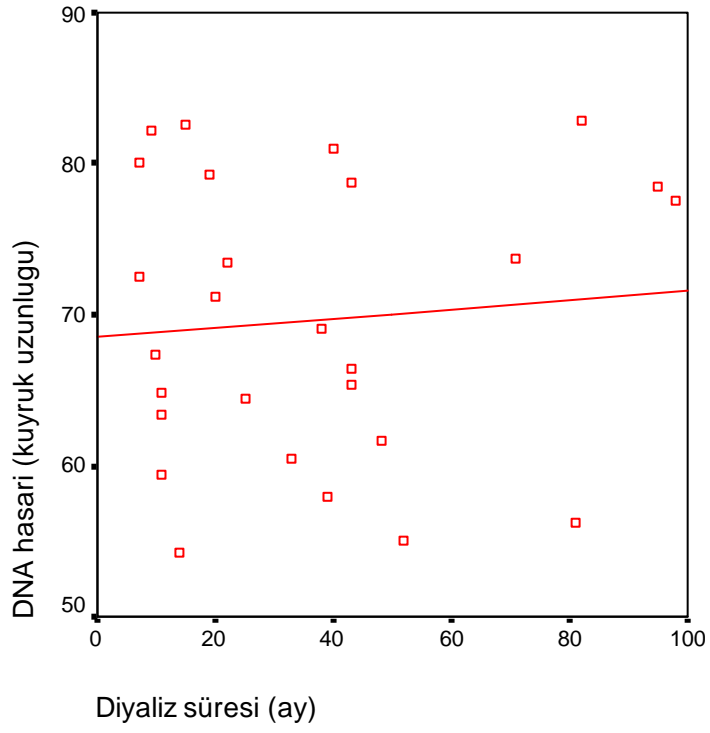
Hipertansiyonu olan hasta: HT, Diyabeti olan hastalar: DM.

* Kontrole göre $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı (t testi)

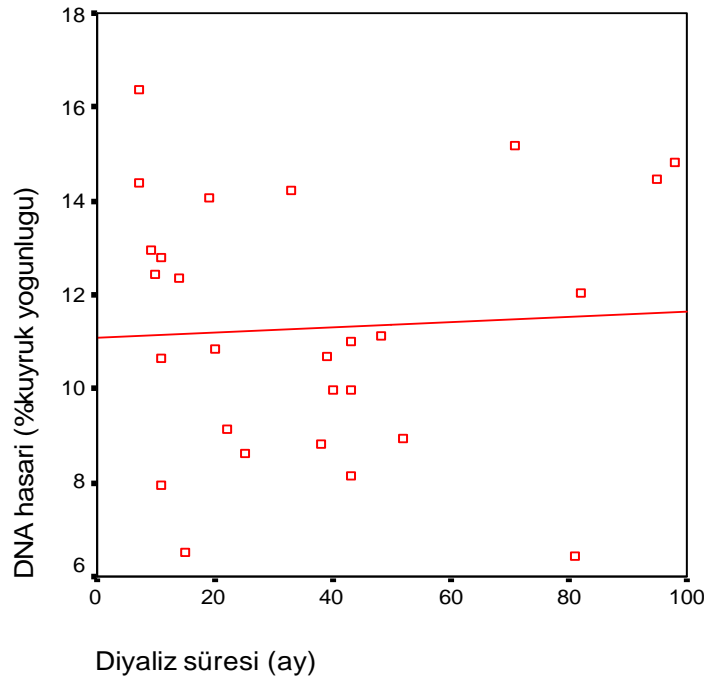
** Kontrole göre $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı (t testi)

*** Kontrole göre $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı (t testi)

Resim 1. Periton diyaliz süresi (ay) ile DNA hasarı (kuyruk uzunluğu) arasındaki korelasyon.



Resim 2. Periton diyaliz süresi (ay) ile DNA hasarı (%kuyruk yoğunluğu) arasındaki korelasyon.



5.TARTIŞMA

KBY ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir . SDBY ile sonuçlanan bu hastalarda önemli mortalite nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve immün yetmezlik sayılabilir [4, 5] . Bu mortalite nedenlerinin altında yatan faktörler başta üremi olmak üzere , mikroinflamasyon ve oksidatif strestir [6, 7]. Bu faktörlerin proteinlere, membran lipidlerine, karbonhidratlara ve DNA'ya etki ederek ortaya çıkardıkları genetik bozukluklara bağlı olarak, çalışmalar özellikle oksidatif DNA hasarına yoğunlaşmıştır [8, 9,10].

DNA hasarının belirlenmesinde periferik lenfositlerin kullanıldığı Comet test yöntemi; klinik anlamlılığı yüksek, geçerliliği olan ve yaygın kullanılan bir yöntemdir [11].

Comet test yöntemi dışında KBY hastalarında genomik hasarın ortaya konmasında kullanılan diğer yöntemler; mikronukleus sıklığı, tek hücre jel elektroforezi, 8-hidroksi-2-O-deoksiguanozin (8OHdG) ölçümü, lökositlerdeki DNA içeriğinin incelenmesi ve kardeş kromatid değişim hızıdır [10,12,13,14,15].

Comet test yöntemini kullandığımız bu çalışmada sigara ve alkol kullanmayan, yaş ve cinsiyet bakımından eşleşmiş PD tedavisi gören SDBY hastaları ile sağlıklı kontrol grubu, DNA hasarı açısından karşılaştırıldı ve hasta grubunda DNA hasarının istatistiksel olarak önemli oranda arttığı saptandı ($p < 0.001$).

KBY'nin, özellikle böbrek hastalığının ilerlemesiyle ve HD tedavisinin de etkisiyle doğru orantılı olarak genomik hasara yol açtığını gösteren çalışmalar vardır [107].

Stopper ve ark, mikronukleus test kullanarak 19 SDBY hastası ve 20 kişilik bir sağlıklı kontrol grubu kullanarak, genomik hasarın göstergesi olan mikronukleuslu hücrelerin (MNH), SDBY hastalarında hafif bir biçimde artmış olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada gruplar yaş ve cinsiyet açısından eşlenmemiştir. Daha sonra yaptıkları başka bir çalışmada, HD tedavisi gören 16 KBY hastası, diyaliz tedavisi görmeyen 19 KBY hastası ve 23 kişilik bir kontrol grubu oluşturuldu. Bu çalışmada lenfosit kültürlerinde MNH sıklığı araştırıldı ve HD tedavisi alanlarda diğer gruplara nazaran daha yüksek MNH sıklığı görüldü [12].

Başka bir çalışmasında, Stopper ve ark, Comet testi kullanarak HD tedavisi gören 26 KBY hastasını kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve KBY hastalarında genomik hasarın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını göstermişlerdir [13].

Liu ve ark, HD tedavisi gören 125 kişi ve PD tedavisi gören 37 kişiden oluşan 162 kişilik KBY hasta grubunda 4977 baz çiftlik mitokondrial DNA'larında delesyonu araştırdılar. Hastaları 20-30, 31-40, 41-50, 51-60 ve 61-70 yaş şeklinde sınıfladılar. Sonuçta, 4977 baz çiftinde delesyon insidansı yukarıdaki sırayla %30.0, %31.9, %40.0, %43.9 ve %44.8 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise, aynı yaş grubu sıralamasında insidanslar %8.6, %14.0, %14.3, %20.4 ve %31.6 şeklindeydi. Bu çalışma; mutasyon ile sonuçlanan genomik insitabilite yüzünden, KBY hastalarında kontrol grubuna göre mitokondrial DNA'daki 4977 baz çiftinde delesyonlarda anlamlı artış olduğunu göstermiştir [108]. Bu çalışmanın sonuçları,

KBY hastalarında DNA hasarı yönünden, bizim araştırmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Kan ve ark, comet testi kullanarak, DNA hasarı üzerine yürütölen çalışmada HD tedavisi gören KBY hastalarında DNA sarmal kırıklarında artış saptamıştır. Ancak, Stopper ve ark.'nın, lenfositlerde Comet testi kullanarak bulduğu HD tedavi süresi (3.5 yıl) ile DNA hasarı arasında pozitif korelasyon bu çalışmada saptanmamıştır [13,109]. Bizim alışmamızda da, PD tedavisi gören SDBY hastalarında DNA hasarı kontrol grubuna göre artmıştı. PD tedavisi süresi arttıkça DNA hasarı artmaktaydı ancak, istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bir korelasyon saptanmadı.

Roth ve ark, mikronukleus testi kullanarak, HD tedavisi gören 20 hasta ve PD tedavisi gören 20 hastadan oluşan vaka grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu arasında genotoksisite değerlendirmesi yaptı. Bu alışmada HD tedavisi gören hastalarda kontrol grubuna göre MNH sıklığında anlamlı derecede artış olduğu saptandı ve tedavi süresi ile MNH sıklığı arasında anlamlı korelasyon saptandı. İlginç olan ise, PD tedavisi gören hastalarda kontrol grubuna göre çok belirgin bir fark saptanmamış olmasıydı. HD tedavi süresi ile MNH sıklığı arasındaki korelasyon; HD tedavi döngüleri esnasında hastaların kanlarının biyo uyumlu membranlarla etkileşmesi sonucu ortaya çıkabilen reaktif oksijen türleri ile açıklanmaya çalışılmış. Ayrıca glutatyon enzim sistemi için gerekli olan substratlar ve esansiyel faktörlerin ortadan kalkması ve savunma mekanizmasının zarar görmesi ile açıklanmaya çalışılmış. HD tedavisi gören hastalara zıt olarak saptanan, PD tedavisi gören hastalarda anlamlı fark saptanmamasının nedeni olarak ; bu çalışmadaki PD tedavisi gören hastaların

çoğunlukla en fazla 6 yıl kadar tedavi almış olmasına bağlı olabileceği öne sürülmüş . Ancak yine de PD'nin daha az genotoksik etkiye sahip olabileceği vurgulanmış [110]. Bu çalışmada PD yapan hastalar açısından ortaya çıkan sonuç bizim yaptığımız çalışma ile uyumluluk göstermemektedir. Sonuçlardaki bu uyumsuzluğun; kullanılan testlerin farklı olmasına ve hastaların PD yapma sürelerinin bizim çalışmamızdaki hastalara göre daha kısa olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan başka bir çalışmada, Tarng ve ark, elektrokimyasal metod ile 8-OHdG ölçümünü yaparak, periferik kandaki lökositlerde oksidatif DNA hasarını saptamaya çalışmışlardır. Bu amaçla; yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 24 kişilik kontrol grubu, 22 diyaliz tedavisi almayan KBY hastası ve PD tedavisi gören 42 SDBY hastası üzerinde bir çalışma yapılmış. Bu çalışmada en yüksek 8-OHdG düzeyi PD hastalarında saptanmış. 8-OHdG düzeyi, diyalize girmeyen hastalarda daha düşük, sağlıklı grupta ise en düşüktü. Araştırmacılar bu bulgulara göre, KBY'nin oksidatif stresi artırdığını ve periton diyalizi gibi prosedürlerin bu süreci dolayısıyla DNA hasarını artırdığını öne sürdüler [14]. Bu çalışmanın sonunda ortaya çıkan bulgular bizim yaptığımız çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Yaptığımız bu çalışmada, son altı ayda eritropoietin ve D vitamini alan hastalar ve almayan hastalar arasında DNA hasarı açısından fark olup olmadığını ortaya koymaya çalıştık. Eritropoietin ve D vitamini alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalar, eritropoietinin, PD sıvılarının periton mezotelyal hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerini azalttığını ve sitoprotektif etki gösterdiğini ve dolayısıyla DNA hasarı üzerine

olumlu etkisinin olabileceğini ortaya koymuş [111,112]. Aynı şekilde daha önce yapılan birçok gözlemsel çalışmada D vitamininin, meme, kolon, prostat ve over kanseri gibi yaygın görülen birçok kanser riski üzerinde olumlu etkisinin olduğu ortaya konmuş [113-117]. Bizim çalışmamızda ise eritropoietin ve D vitamini tedavisinin olumlu etkisinin görülmemesinin sebebi olarak, son altı aydır D vitamini ve eritropoietin almayan hastalarında daha önceki dönemlerde aralıklı olarak eritropoietin ve D vitamini almış olmasının rolü olabileceği düşünüldü.

Daha önce yapılmış çalışmalarda, diyabetes mellitusun artmış oksidatif DNA hasarı ile ilişkisi açıkça ortaya konmuş [118,119]. Önceki çalışmalarda, diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları ve hipergliseminin katkılarıyla ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin etkisiyle oksidatif DNA hasarına yol açtığı belirtilmiş ve ayrıca bu durumun nefropati varlığında daha da arttığı ifade edilmiş [120]. Bizim yaptığımız bu çalışmada, benzer şekilde, KBY ve PD tedavisine ilave olarak diyabetin DNA hasarı üzerine olan olumsuz etkisi açısından önceki çalışmalarla uyumluluk göstermekteydi ($p<0.001$).

Tarnag ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama serum demiri, ferritin ve transferin saturasyonu ile DNA hasarının göstergesi olan periferik kandaki lökositlerde 8-OHdG düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir [14]. Bizim yaptığımız bu çalışmada benzer şekilde ferritin düzeyi yükseldikçe DNA hasarında artış saptandı ($p<0.001$). Demir, Fenton reaksiyonu veya Haber-Weiss reaksiyonu ile indüklenen reaktif hidroksil radikalleri, lipid peroksidasyonunu ve DNA hasarını başlatabilir. Araştırmacılar bu demir metabolizması ve hidroksil radikalleri ürünlerinin oksidatif DNA hasarı düzeyi ile yakından ilişkili olduğunu açıklamışlardır [121-123]. Bu nedenle, demir fazlalığı

durumunda, H_2O_2 ve O_2^- gibi serbest oksijen radikallerinin fagositler tarafından üretimi; yüksek konsantrasyonlu, düşük pH'lı ve yüksek osmolaliteye sahip PD solüsyonları ile tedavi gören hastaların lökositlerinde artmış oksidatif DNA hasarına yol açabilir. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda ortaya çıkan ferritin düzeyi ile DNA hasarı arasındaki pozitif korelasyonunun nedenini açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız bu çalışmada anemi ile DNA hasarı arasında bir ilişki gösterilemedi. Benzer şekilde, çalışmamızda, PD süresinin uzaması ile DNA hasarında artış görülmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda HD tedavisinin süresi ile DNA hasarı arasında pozitif korelasyon bulunmuşken, bazı çalışmalarda bu ilişki saptanmamış veya negatif korelasyon göstermiştir [12,13,107,109]. Diyaliz süresi ile DNA hasarı arasındaki ters ilişkinin, hastalara verilen vitamin ve antioksidan desteğine ya da uzun süreli tedavi sonucunda düzelen üremi, hiperfosfatemi veya metabolik asidoz durumuna bağlı olabileceği ifade edilmiş [107].

Oksidatif stres ya aşırı reaktif oksijen türlerinin üretiminde ya da antioksidan defansta azalma sonucunda ve ilave olarak antioksidan/prooksidan ürünlerde prooksidan ürünler lehine dengesizlikte ortaya çıkar. Tarng ve ark.'nın yaptığı çalışmada, granülositlerdeki intrasellüler ROS üretimi diyalize girmeyen KBY hastalarında, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış olduğu izlenmiştir. Ayrıca PD yapan hastalarda bu üretimin, diyaliz tedavisi görmeyen hastalara göre daha kuvvetli şekilde olduğu ortaya konmuştur [14]. Shainkin-Kestenbaum ve ark. ve Rhee ve ark. tarafından, KBY hastalarında, artmış oksidatif metabolik aktiviteye bağlı olarak, lökositlerde ROS düzeylerinde

yükselme saptanmıştır [124,125]. Bu etkinin renal transplantasyon ile böbrek fonksiyonlarında düzelme sağlanarak geri döndürülebileceği ifade edilmiştir [126]. Laktatla kombine edilmiş, düşük pH'lı, yüksek osmolaliteli, glukoz bazlı PD solüsyonlarının, periferik fagositlerin farklı biyolojik fonksiyonları üzerine negatif etkileri çok iyi tanımlanmıştır [127-129]. Periferik fagosit oksijen metabolizması, konvansiyonel, biyo uyumsuz diyalizatların periton ile etkileşimi sonucunda artar [129-131]. Artmış bu oksidatif metabolizma sonucunda H₂O₂ ve O₂⁻ oluşmaktadır. İnvitro çalışmalarda, yüksek glukozun, insan periton mezotelyal hücrelerinde ROS üretimini indüklediği gösterilmiştir [132]. Bununla birlikte, Targ ve ark.'nın yaptığı çalışmada, PD tedavisi gören hastalarda lökositlerde ROS üretiminin, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum, peritonun yüksek glukoz konsantrasyonuna uzun süreli ve devamlı maruz kalmasıyla kısmen açıklanabilir [14]. Toplu olarak ele alındığında, SDBY hastalarında lökositler DNA hasarının monitörize edilmesinde etkilidir. Çünkü lökositler, endojen sentezlenen serbest radikallerin hem kaynağı hemde hedefidir [14].

Periferik lenfositlerde DNA hasarı göstergeleri, hücrel indirgenme durumu, antioksidan savunma mekanizmaları ve ROS üretimini içeren birkaç parametrenin bir birleşimidir. Sonuç olarak, bu çalışmanın en önemli bulgularından biri, PD tedavisi gören hastalarda, periferik lenfositler üzerinde yapılan Comet test sonuçlarına göre DNA hasarının , sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda artmış olmasıdır. Hastalarda ve sağlıklı bireylerde yapılan analizler, üremi ve PD tedavisinin, DNA hasarını arttırdığını göstermektedir. Daha önce yapılmış çalışmalar ile birlikte bizim çalışmamızda ortaya çıkan bulgular ışığında, SDBY

hastalarında, DNA hasarının nedenleri olarak; üreminin kendisi ve üremik sendromla ilişkili faktörler, kan ferritin düzeylerinin artışı ve diyabetin de katkılarıyla, kan antioksidan eksikliği, artmış ROS üretimi, yüksek glukoz konsantrasyonlu, düşük ph'lı ve yüksek osmolaliteli PD solüsyonlarının kullanımı sayılabilir.

Daha önceki çalışmalarda HD tedavisi gören KBY hastalarında DNA hasarının varlığı farklı test teknikleri ile ortaya konmuştur. Benzer şekilde PD tedavisi gören hastalarda da DNA hasarının varlığı farklı testlerle ortaya konmuştur. Ancak bu iki farklı tedavi metodu aynı çalışmada karşılaştırmalı olarak çalışılmamıştır. Bu iki farklı tedavi metodunun oksidatif DNA hasarı üzerindeki etkisini karşılaştıracak çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Periferik lenfositlerde ortaya çıkan DNA hasarı, defektif hücrel indirgenme durumu, bozulmuş antioksidan savunması ve artmış ROS üretiminin ortak etkisidir. Oksidatif stres ilişkili hasar, ateroskleroz, anemi, diyaliz ilişkili amiloidoz ve karsinogenezis gibi durumlarda görülebilmektedir [133-136]. Vitamin C ve E, glutatyon ve sistein içerikli ilaçlar gibi antioksidanların desteği, serum demir düzeylerinin normal sınırlarda tutulması, diyabetin kontrol altına alınması ve yeni biyo uyumlu PD solüsyonlarının kullanımı, ROS ilişkili DNA hasarını azaltmakta ve oksidatif stres ilişkili komplikasyonları önlemekte faydalı olabilir [137-141].

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Periton diyalizi tedavisi gören hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre periferik lenfositlerde DNA hasarı göstergesi olan kuyruktaki DNA yoğunluğu ve Comet kuyruk uzunluğunun, istatistiksel olarak önemli oranda artmış olduğu saptanmıştır.

PD süresinin uzaması ile DNA hasarında artış görülmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Diyabeti olan hastalarda, olmayan hastalara göre DNA hasarı istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla saptanmıştır.

Ferritin değeri 500'ün üzerinde olan hastalarda, 500'ün altında olan hastalara göre DNA hasarı istatistiksel olarak anlamlı oranda artmıştır. Hastalara gereğinden fazla demir replasmanı yapılmasından kaçınılması DNA hasarının artmaması açısından olumlu etki sağlayabilir.

SDBY hastalarında yaygın bir tedavi seçeneği olan PD'ne bağlı DNA hasarının varlığı, nedenlerinin araştırılması, antioksidan ve ROS azaltıcı tedavi desteklerinin değerlendirilmesi açısından, daha fazla hastayı içeren kapsamlı çalışmaların yapılması uygun olur. SDBY olan PD ve HD tedavisi gören hastalarda, DNA hasarını araştıran karşılaştırmalı çalışmaların yapılması, tedavi seçeneğinin belirlenmesi ve komplikasyonların azaltılması açısından yol gösterici olabilir.

ÖZET

Sürekli ayaktan periton diyalizi yapan hastalarda DNA hasarının comet test yöntemi ile değerlendirilmesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, Ağustos 2011

SDBY yüksek oranda kardiyovasküler hastalık ve kanserle ilişkilidir, ayrıca immün yetmezliğe de neden olur. Bu hasarların açıklanmasında üremi başlı başına patojenik bir mekanizmadır, ayrıca mikroinflamasyon ve oksidatif stres de bunlar arasında sayılabilir. Bu etkenler proteinlere, membran lipidlerine, karbonhidratlara ve DNA'ya etki ederler. Genetik sonuçları ; erken yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar, aterosklerozis, mutagenез ve karsinogeneze neden olması çalışmaların genellikle oksidatif DNA hasarına odaklanmasına neden olmuştur. Genotoksik ortam nedeniyle karsinogeneз oluşumunda rol alan ajanların araştırılmasında periferik lenfositler yaygın bir biçimde kullanılmaktadır ve uzun süreli çalışmalar bu belirteçlerin geçerliliğini ve yüksek klinik anlamlılığını göstermektedir. Çalışmamızda PD tedavisi gören hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, DNA hasarı araştırıldı. Comet test yöntemi ile periferik kandan izole edilen lenfositlerdeki DNA hasarı miktarı , kuyruk uzunluğu ve kuyruk yoğunluğu şeklinde ölçüldü. Çalışma, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 27 PD tedavisi gören hasta ile 25 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. PD tedavisi gören hastalarda , kontrol grubuna göre DNA hasarı anlamlı oranda yüksek bulundu. PD tedavi süresi uzadıkça DNA hasarında, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış izlendi. Aneminin DNA hasarı üzerinde etkisi saptanmadı. Ancak hastalarda diyabetes mellitus olması ve ferritin değerinin 500'ün üzerinde

olmasının DNA hasarında artışa yol açtığı izlenmiştir. Son altı ayda eritropoietin ve D vitamini alan ve almayan hasta grubunda DNA hasarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak, PD yapan hastalarda, kontrol grubuna göre DNA hasarının anlamlı oranda yüksek saptanması, kronik böbrek yetmezliğine, hastalığın progresyonuna ve PD tedavi yöntemine bağlı olabilir . Serumda ferritin fazlalığının olması ve hastalarda diyabetes mellitus varlığı ile bu durum daha da artabilir.

Anahtar kelimeler: Periton diyalizi, DNA hasarı, Comet testi

SUMMARY

DNA damage evaluation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, using the comet assay

**Gazi University Faculty of Medicine, Internal Medicine, Ankara,
August 2011**

ESRD is associated with a high incidence of cardiovascular diseases and cancer and is characterized by a condition of immunodeficiency. Among the several pathogenic mechanisms suggested to explain these phenomena there are uremia per se, microinflammation and oxidative stress, which involves the whole cell structure (proteins, membrane lipids, carbohydrates and DNA). Great interest has recently been paid to oxidative DNA damage because of its genetic consequences, linked to early aging, neurodegenerative diseases, atherosclerosis, mutagenesis and carcinogenesis. The genome damage to the lymphocytes of peripheral blood has been widely used as a biomarker of carcinogenesis from genotoxic environmental factors, and long-term studies have demonstrated its validity and high clinical predictivity. In our study, we investigated DNA damage in PD patients and healthy control group. The amount of DNA damage in lymphocytes isolated from peripheral blood with comet test method was measured in the form of tail length and tail intensity. We studied with, age and sex matched 27 PD patients and 25 healthy subjects. DNA damage was significantly higher in PD patients than the control group. As the duration of PD treatment got longer, a statistically nonsignificant increase in DNA damage was observed. There was no relation between DNA damage and anemia. But, in DM patients and in patients with ferritin level higher than 500 an increase in DNA damage was observed.

There was no statistically significant difference between the patients who treated with erythropoietin and vitamin D in last six months and who patients not treated. As a result, the significantly higher DNA damage in PD patients when compared to control group may be related to chronic renal failure, disease progression and PD. The amount of DNA damage can increase more with diabetes mellitus and higher serum ferritine levels.

Key words: Peritoneal dialysis, DNA damage, comet assay



GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
tipetikkurul@gazi.edu.tr	

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Periton Diyalizi Yapan Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Genetik Hasarın Comet Test Yöntemi İle Belirlenmesi		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Kadriye Altok REİS		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
		DİĞER <input type="checkbox"/>	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA <input checked="" type="checkbox"/>	İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL: (B.3) Genetik materyalle yapılacak araştırmalar <input checked="" type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
		ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 151	Toplantı tarihi: 11.05.2011
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Doç.Dr.Kadriye Altok Reis'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Uzmanlık Tezi klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP,) İKU kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete).

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Füsün BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Huk.Müş.Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ahmet

Soyadı: Nas

Doğum yeri ve tarihi: İdil/05.06.1982

Eğitimi: İlk öğretim ve lise Midyat, üniversite eğitimi Dicle Üniversitesi Tıp

Fakültesi

Yabancı dili: İngilizce

KAYNAKLAR

1. James, M.T., B.R. Hemmelgarn, and M. Tonelli, *Early recognition and prevention of chronic kidney disease*. Lancet, 2010. 375(9722): p. 1296-309.
2. Ruggenti, P., A. Schieppati, and G. Remuzzi, *Progression, remission, regression of chronic renal diseases*. Lancet, 2001. 357(9268): p. 1601-8.
3. Trabulus, S., et al., *Treatment of renal transplant recipients with low bone mineral density: a randomized prospective trial of alendronate, alfacalcidol, and alendronate combined with alfacalcidol*. Transplant Proc, 2008. 40(1): p. 160-6.
4. Descamps-Latscha, B., et al., *Immune system dysregulation in uremia*. Semin Nephrol, 1994. 14(3): p. 253-60.
5. Maisonneuve, P., et al., *Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study*. Lancet, 1999. 354(9173): p. 93-9.
6. Tepel, M., et al., *Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end-stage renal failure: effect of hemodialysis*. Kidney Int, 2000. 58(2): p. 867-72.
7. Miyata, T., K. Kurokawa, and C. Van Ypersele De Strihou, *Advanced glycation and lipoxidation end products: role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism*. J Am Soc Nephrol, 2000. 11(9): p. 1744-52.
8. Floccari, F., et al., *Oxidative stress and uremia*. Med Res Rev, 2005. 25(4): p. 473-86.
9. Imlay, J.A. and S. Linn, *DNA damage and oxygen radical toxicity*. Science, 1988. 240(4857): p. 1302-9.
10. Pernice, F., et al., *Oxidative stress, sister chromatid exchanges and apoptosis in the pathogenesis of lymphocytopenia in ESRD patients*. J Nephrol, 2006. 19(5): p. 613-20.
11. Hagmar, L., et al., *Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts*. Cancer Res, 2004. 64(6): p. 2258-63.
12. Stopper, H., et al., *Increased genomic damage in lymphocytes of patients before and after long-term maintenance hemodialysis therapy*. Am J Kidney Dis, 1999. 34(3): p. 433-7.
13. Stopper, H., et al., *Comet-assay analysis identifies genomic damage in lymphocytes of uremic patients*. Am J Kidney Dis, 2001. 38(2): p. 296-301.
14. Tarng, D.C., et al., *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine of leukocyte DNA as a marker of oxidative stress in chronic hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 2000. 36(5): p. 934-44.

15. Cengiz, K., et al., *Sister chromatid exchange and chromosome abnormalities in uremic patients*. *Cancer Genet Cytogenet*, 1988. 36(1): p. 55-67.
16. Markert, M., et al., *Dialyzed polymorphonuclear neutrophil oxidative metabolism during dialysis: a comparative study with 5 new and reused membranes*. *Clin Nephrol*, 1988. 29(3): p. 129-36.
17. Ross, E.A., L.C. Koo, and J.B. Moberly, *Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 1997. 30(4): p. 489-94.
18. Sousa, M.F., et al., *Calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. 1. Potential role as a phosphate binder in uremia: in vitro study*. *Nephron*, 1996. 72(3): p. 391-4.
19. Ha, H., et al., *Effects of conventional and new peritoneal dialysis solutions on human peritoneal mesothelial cell viability and proliferation*. *Perit Dial Int*, 2000. 20 Suppl 5: p. S10-8.
20. Gotloib, L., V. Wajsbrodt, and A. Shostak, *Icodextrin-induced lipid peroxidation disrupts the mesothelial cell cycle engine*. *Free Radic Biol Med*, 2003. 34(4): p. 419-28.
21. Wiczorowska-Tobis, K., et al., *Influence of neutral-pH dialysis solutions on the peritoneal membrane: a long-term investigation in rats*. *Perit Dial Int*, 2001. 21 Suppl 3: p. S108-13.
22. Maluf, S.W. and B. Erdtmann, *Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay*. *Mutat Res*, 2000. 471(1-2): p. 21-7.
23. Crowe, E., D. Halpin, and P. Stevens, *Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance*. *BMJ*, 2008. 337: p. a1530.
24. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1-266.
25. Popovich, R.P., et al., *Continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *Ann Intern Med*, 1978. 88(4): p. 449-56.
26. Sipahioglu, M.H., et al., *Patient and technique survival and factors affecting mortality on peritoneal dialysis in Turkey: 12 years' experience in a single center*. *Perit Dial Int*, 2008. 28(3): p. 238-45.
27. Sarıkaya, M., Tuncer, M., Varan, H.İ., Sarı, R., Ersoy, F., Süleymanlar, G., *Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında Peritonit Sıklığı ile Diyaliz Yeterliliği ve Nutrisyonel Parametrelerin İlişkisi*. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001.10(4):216-218.
28. Tokgoz, B., et al., *Correlation between hearing loss and peritonitis frequency and administration of ototoxic intraperitoneal antibiotics in patients with CAPD*. *Ren Fail*, 2010. 32(2): p. 179-84.
29. Sarı, F., Sarıkaya, M., Eren, M., *Periton Diyalizi Hastalarında Demografik Özellikler ve Sosyal Durumun Hasta Sağ Kalımına Etkisi*. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2010.19(2):121-123.

30. Serdengeçti, K., Süleymanlar, G., Altıparmak, M.R., Seyahi, N., *Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon.Registry 2009*. Türk Nefroloji Derneği yayınları-İstanbul. 2010.20-21.
31. Negoi, D., Nolph, K.D. , *History of peritoneal dialysis,In: Ramesh Khanna, Raymond T.Krediet(editors)*. Textbook of Peritoneal Dialysis Third Edition ,New York. 2009. pp:1-19.
32. Gokal, R., Nolph, K. , *Historical Development and overview of Peritoneal Dialysis In: Ramesh Khanna, Raymond T.Krediet(editors)*. The Textbook of Peritoneal Dialysis , Kluwer Academic Publishers Netherlands 1994. pp:1-17.
33. Taşkapan, H., *Peritoneal transport ve fizyoloji*. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2007. 16 (Ek 2): 2-7.
34. Blake, P.G., Daugirdas, J.T. , *Physiology of peritoneal dialysis. In Daugirdas JT, Blake PG (editors)*. Handbook of Dialysis. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2007. 323-338.
35. De Vriese, A.S., White, R. , Granger, D.N.,Lameire, N.H., *The peritoneal microcirculationin peritoneal dialysis İn: Ramesh Khanna, Raymond T.Krediet(editors)*. Nolph and Gokal’s Textbook of Peritoneal Dialysis Third Edition ,New York. 2009. pp:51-7.vol.4
36. Davies, J.S., Williams, J.D., *Peritoneal dialysis:Principle,Techniques and Adequacy*. Comprehensive Clinical Nephrology.2nd edition.Johnson RJ,Feehally J(ed) Mosby, New York 2003.pp 1003-1011.
37. Teitelbaum, I., Burkart, J. , *Peritoneal dialysis*. Am J Kidney Dis 2003. 42:1082.
38. Edgar, V., Lerma, M.D., Jeffrey, S., Berns,M.D. , Allen, R., Nissenson, M.D., *Current Diagnosis and Treatment Nephrology and Hypertension*. 2009.pp:444-453.
39. Tokgöz, B., Oymak, O., Sipahioğlu, H.M., Utaş, C., *Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında periton geçirgenlik gruplarının yeniden tanımlanması ve önceki sonuçlarla karşılaştırılması*. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2003.12(1): 16-19.
40. Twardowski, Z.J., *Peritoneal equilibration test*. Perit Dial Bull 1987.7:138-147.
41. Ho-dac-Pannekeet, M.M., Atasever, B., Struijk, D.G., Krediet, R.T. , *Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standart peritoneal permeability analysis*. Perit Dial Int 1997 .17(2):144-50.
42. *K/DOQI clinical practise guideline for recommended laboratory measurements for peritoneal membrane function and ultrafiltration volume*. Am J Kidney Dis. 2006.48(1):91-97.
43. Author John M Burkart, M.S.E.S.J.S., MD Deputy Editor Theodore W Post, MD, *Choosing a modality for chronic peritoneal dialysis*. uptodate. 18.2: Mayıs 2010//<http://www.uptodate.com>.
44. Dell'Aquila, R., Rodighiero, MP, Spano, E, *Advances in the technology of automated, tidal, and continuous flow peritoneal dialysis*. Perit Dial Int. 2007. 27 Suppl 2:S130.

45. Rabindranath, K., Adams, J, Ali, TZ, *Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials*. *Nephrol Dial Transplant*. 2007. 22:29-91.
46. M.Freiani, R.T.K., *New peritoneal dialysis solutions and solutions on the horizon*. *In: Ramesh Khanna, Raymond T.Krediet(editors)*. *Textbook of Peritoneal Dialysis Third Edition* ,New York. 2009. pp:283-301.
47. Witowski J, J.A., Korybalska K et al, *Glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids: do they harm?* *Kidney Int*. 2003.84:148-151.
48. Jörres A, B.T., Witowski J. , *Glucose degradation products and the peritoneal mesothelium*. *Perit Dial Int* 2000.20 (suppl 5):19-22.
49. B., T., *Yeni periton diyaliz solüsyonları*. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2007.16 (suppl 2):57-61.
50. Mortier S, D.V.A., McLoughlin RM, et al, *Effects of conventional and new peritoneal dialysis fluids on leukocyte recruitment in the rat peritoneal membrane*. *J Am Soc Nephrol* 2003.14:1296-1306.
51. Witowski J, B.T.W.-E.J., et al, *Mesothelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose pers* *Perit Dial Int*. 2003.23:381-390.
52. Witowski J, K.K., Ksiazek K et al., *Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells*. *Nephrol Dial Transplant* 2004. 19: 917-924.
53. Fang W, M.R., Shah H et al. , *Comparison between bicarbonate/lactate and standard lactate dialysis solution in peritoneal transport and ultrafiltration: a prospective, crossover single-dwell study*. *Perit Dial Int* 2008. 28: 35-43.
54. Rippe B, S.O., Heimbürger O et al., *Long term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products*. *Kidney Int* 2001;59:348-357.
55. Ho-dac-Pannekeet MM, S.N., Langedijk MJ et al. , *Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate*. *Kidney Int* 1996.50:979-986.
56. Lowrie EG, S.S., Galen MA et al., *Factors in the dialysis regimen which contribute to alteration in the abnormalities of uremia*. *Kidney Int*. . 1976. 10:409-72.
57. Vanholder RC, R.S., *Adequacy of dialysis:A critical analysis*. *Kidney Int*. 1992.42: 540-558.
58. Dilek M, A.T., *Periton diyalizi yeterliliği*. . *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2007. 16 (Ek 2): 34-39.
59. PG., B., *Adequacy of peritoneal dialysis and chronic peritoneal dialysis prescription*. *In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS*. *Handbook of Dialysis*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, . 2007. 387-409.
60. *K/DOQI clinical practise guideline for peritoneal dialysis adequacy*. *Am J Kidney Dis*. . 2006.48(1):96-129.
61. Paniaguana R, A.D., Vonesh E, Rotter RC, Ramos A, Moran J,Mujais S. , *Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in*

- peritoneal dialysis:ADEMEX, a prospective , randomized, controlled trial.* J Am Soc Nephrol 2002. 13;1307-1320.
62. Schmidt R.J, H.J.L., In:Schwab S.J, Post T.W. , *Noninfectious complications of peritoneal dialysis catheters.* uptodate 18.2:mayis 2010// <http://www.uptodate.com>.
 63. Stuart S, b.T.C., Cash C.F.C, Hameeduddin A,Goode F.A, Harvey C et all., *Complicationas of contiuous ambulatory peritoneal dialysis* RadioGraphics. 2009.29;441-460.
 64. D.Negoï, K.D.N.İ.F.L., Piraino B,(ed). , *Peritonitis:.* Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis Third Edition , New York,. 2009. pp:543-569.
 65. Himmelfarb, J., and McMonagle, E. , *Albumin is the major plasma protein target of oxidant stres in uremia,* . Kidney International,2001. 60: 358-363.
 66. Köken, T., Kahraman, A., Serteser, M.,Gökçe, Ç. , *Hemodiyaliz ve oksidatif stres,.* Kocatepe Tıp Dergisi,2004. 5: 9-13.
 67. Witko-Sarsat V, F.M., Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, and Descamps-Latscha B. , *Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia,.* Kidney International. 1996. 49 (5): 1304-1313.
 68. Amore, A., Coppo, R., *Immunological basis of inflammation in dialysis,.* Nephrol Dial Transplant.2002. 17 (Suppl 8): 16-24.
 69. Descamps-Latscha, B., Drüeke, T., Witko-Sarsat, V. , *Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy.* Semin Dial.2001. 14 (3): 193-9.
 70. Galli, F., *Protein damage and inflammation in uraemia and dialysis patients,* . Nephrol Dial Transplant. 2007. 22 (Suppl 5): 20-36.
 71. Heinzelmann, M., Mercer-Jones, M. A., Passmore, J. C., *Neutrophils and renal failure,.* Am J Kidney Dis. 1999. 34 (2): 384-99.
 72. Ward, R.A., McLeish, K. R. , *Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency,* J Am Soc Nephrol. 1995. 5 (9): 1697-702.
 73. . Capeillère-Blandin, C., Gausson, V., Nguyen, A. T., Descamps-Latscha, B.,Drüeke, T., Witko-Sarsat, V., *Respective role of uraemic toxins and myeloperoxidase in the uraemic state,* Nephrol Dial Transplant. 2006. 21 (6): 1555-63.
 74. Himmelfarb, J., and McMonagle, E. , *Manifestations of oxidant stres in Uremia,.* Blood Purf.2001. 19: 200-5.
 75. Himmelfarb, J., McMenamin, M. E., Loseto G., Heinecke J. W. , *Myeloperoxidase-catalyzed 3-chlorotyrosine formation in dialysis patients,* . Free Radic Biol Med.2001. 31 (10): 1163-9.
 76. Matthijsen, R.A., Huugenü, D., Hoebbers, N. T. , de Vries, B., Peutz-Kootstra, C. J., Aratani, Y., Daha, M. R. , Tervaert, J. W., Buurman, W. A., Heeringa, P., *Myeloperoxidase is critically involved in the induction of organ damage after renal ischemia reperfusion,* Am J Pathol. 2007. 171 (6): 1743-52.
 77. Sies, H., *Oxidative Stres: Oxidants and antioxidants,* . Exp Phisiol. 1997. 82:291- 295.

78. Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A., Colombo, R. , *Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stres*, . Clin Chim Acta. 2003. 329 (1-2): 23-38.
79. Ward, R.A., McLeish, K. R. , *Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors?.* Artif Organs. 2003. 27 (3): 230-6.
80. Latcha, S., Hong, S., Gibbons, N., Kohn, N., Mattana, J., *Relationship between dialysate oxidized protein and peritoneal membrane transport properties in patients on peritoneal dialysis*, . Nephrol Dial Transplant. 2008. 23 (10):3295-301.
81. Leung, A.K., Yan, W. W. , *Renal replacement therapy in critically ill patients*, . Hong Kong Med J. 2009. 15 (2): 122-9.
82. Bozfakioğlu, S.ç.e., *Diyaliz El Kitabı, Nobel Tıp Kitapevleri.*, (1997).
83. Stein, A., and Wild, J. (edit.) *Kidney Failure Explained*, Class Pub., London, UK., 2002.
84. Locatelli, F., Canaud, B., Eckardt, K. U., Stenvinkel, P., Wanner, C., Zoccali, C., *Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome.* Nephrol Dial Transplant. 2003. 18 (7): 1272-80.
85. Cottone, S., Palermo, A., Vaccaro, F., Raspanti, F., Buscemi, B., Incalcaterra, F., Cerasola, G., *In renal transplanted patients inflammation and oxidative stress are interrelated*, . Transplant Proc, 2006. 38 (4): 1026-30.
86. Yazıcı, C., Köse, K. , *Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stres ve "biyomarkır"ları.* Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi, 2004. 13 (3):117-124.
87. Miyata, T., Sugiyama, S., Saito, A., Kurokawa, K. , *Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ("carbonyl stress")*.. Kidney Int Suppl. 2001. 78: 25-31.
88. Jackson, P., Loughrey, C. M., Lightbody, J. H., McNamee, P. T., Young, I. S., *Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure.* Clin Chem. 1995. 41 (8 Pt 1):1135-8.
89. Wallen, M., Radhakrishnan, J, Appel, G, et al., *An analysis of cardiac mortality in patients with new-onset end-stage renal disease in New York State.* Clin Nephrol. 2001. 55:101.
90. Miskulin, D., Bragg-Gresham, J, Gillespie, BW, et al., *Key comorbid conditions that are predictive of survival among hemodialysis patients.* . Clin J Am Soc Nephrol 2009. 4:1818.
91. Lionel U Mailloux, M., FACP William L Henrich, MD, MACP Section Editor Jeffrey S Berns, MD Deputy Editor Theodore W Post, MD, *Patient survival and maintenance dialysis.* . uptodate 18.3: Ekim 4, 2010 // <http://www.uptodate.com>.
92. Charra, B., Calemard, E, Ruffet, M., *Survival as an index of adequacy of dialysis.* Kidney Int. 1992. 41:1286.
93. Shoji T, E.M., Shinora K.et all, *Diabetes Mellitus, aortic stiffnes and cardiovascular mortality in end-stage renal disease* J. Am Soc Nephrol 2001.12:2117-2124

94. Harnett JD., F.R., Kent GM, et al, *Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence ,prognosis and risk factors*. *Kidney Int*. 1995. 47:884-890
95. Foley RN Parfrey FS, M.J.e.a., *Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy* . *Kidney int* 2000.58:1325-1335.
96. Foley RN., P.P., Harnett JD.et all, *Hypoalbuminemia, cardiac morbidity,and mortality in end stage renal disease* *J Am Soc Nephrol*. 1996.7:728-736.
97. WL., H., *Malnutrition and intradialitk parenteral feeding in end-stage renal disease* *Principles and Practice of Dialysis Chapter 30;* WolfsonM (editors). 2000.s90-98
98. Lameire N, V.B.W., *The impact of residual renal function on the adequacy of peritoneal dialysis*. *Perit Dial Int* 1997. 17(Suppl 2):S102–10.
99. Manoj K. S, B.S., Vidgen E, Bargman JM et all, *Rate of decline of residual renal function in patients on continuous peritoneal dialysis and factors affecting it*. *Perit Dial Int*, 2000 20:429-438.
100. Bargman JM, T.K., Churchill DN, for CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group, *The importance of residual renal function for survival in patients on peritoneal dialysis (Abstract)*. *J Am Soc Nephrol* 1997. 8(Suppl):185A.
101. Diaz-Buxo JA, L.E., Lew NL, Zhang SM, Zhu X, Lazarus JM., *Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance* . *Am J Kidney Dis* 1999. 33:523–34.
102. N., L., *Cardiovascular risk factors and blood pressure control in continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *Perit Dial Int* 1993. 13(Suppl 2):S394–5.
103. McCusker FX, T.B., Thorpe KE, Keshaviah PR, Churchill DN, for CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group., *How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state?* *Kidney Int* 1996. 50(Suppl 56):S56–61.
104. Held, P., Levin, NW, Bovbjerg, RR, et al., *Mortality and duration of hemodialysis treatment*. *JAMA*. 1991. 265:871.
105. Barbosa D, L.L., Silbert S, Sader H, Cendoroglo M, Draibe S et all, *Evaluation of the prevalence and risk factors for colonization by vancomycin-resistant Enterococcus among patient on dialysis*. *Am J Kidney Dis* 2004.44:337-343.
106. Mamur, S., Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., Yılmaz, S., , *Does potassium sorbate induce genotoxic or mutagenic effects in lymphocytes?* *Toxicology in Vitro* 24, 2010. 790–794.
107. Stoyanova, E., et al., *Oxidative DNA damage in chronic renal failure patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(3): p. 879-85.
108. Liu, C.S., et al., *Biomarkers of DNA damage in patients with end-stage renal disease: mitochondrial DNA mutation in hair follicles*. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16(3): p. 561-5.

109. Kan, E., et al., *Assessment of DNA strand breakage by the alkaline COMET assay in dialysis patients and the role of Vitamin E supplementation*. *Mutat Res*, 2002. 520(1-2): p. 151-9.
110. Roth, J.M., et al., *Genotoxicity evaluation in chronic renal patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis, using the micronucleus test*. *Genet Mol Res*, 2008. 7(2): p. 433-43.
111. Ghezzi, P. and M. Brines, *Erythropoietin as an antiapoptotic, tissue-protective cytokine*. *Cell Death Differ*, 2004. 11 Suppl 1: p. S37-44.
112. Vorobiov, M., et al., *Erythropoietin prevents dialysis fluid-induced apoptosis of mesothelial cells*. *Perit Dial Int*, 2008. 28(6): p. 648-54.
113. Garland, C.F. and F.C. Garland, *Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer?* *Int J Epidemiol*, 1980. 9(3): p. 227-31.
114. Gorham, E.D., C.F. Garland, and F.C. Garland, *Acid haze air pollution and breast and colon cancer mortality in 20 Canadian cities*. *Can J Public Health*, 1989. 80(2): p. 96-100.
115. Lefkowitz, E.S. and C.F. Garland, *Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women*. *Int J Epidemiol*, 1994. 23(6): p. 1133-6.
116. Schwartz, G.G. and B.S. Hulka, *Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis)*. *Anticancer Res*, 1990. 10(5A): p. 1307-11.
117. Grant, W.B., *An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation*. *Cancer*, 2002. 94(6): p. 1867-75.
118. Al-Aubaidy, H.A. and H.F. Jelinek, *Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus*. *Eur J Endocrinol*, 2011. 164(6): p. 899-904.
119. Tabak, O., et al., *Oxidative lipid, protein, and DNA damage as oxidative stress markers in vascular complications of diabetes mellitus*. *Clin Invest Med*, 2011. 34(3): p. E163-71.
120. Simone, S., et al., *Mechanism of oxidative DNA damage in diabetes: tuberin inactivation and downregulation of DNA repair enzyme 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine-DNA glycosylase*. *Diabetes*, 2008. 57(10): p. 2626-36.
121. Takeuchi, T., M. Nakajima, and K. Morimoto, *Relationship between the intracellular reactive oxygen species and the induction of oxidative DNA damage in human neutrophil-like cells*. *Carcinogenesis*, 1996. 17(8): p. 1543-8.
122. Luo, Y., E.S. Henle, and S. Linn, *Oxidative damage to DNA constituents by iron-mediated fenton reactions. The deoxycytidine family*. *J Biol Chem*, 1996. 271(35): p. 21167-76.
123. Henle, E.S., et al., *Oxidative damage to DNA constituents by iron-mediated fenton reactions. The deoxyguanosine family*. *J Biol Chem*, 1996. 271(35): p. 21177-86.
124. Shainkin, R., Y. Giatt, and G.M. Berlyne, *The presence and toxicity of guanidinopropionic acid in uremia*. *Kidney Int Suppl*, 1975(3). p. 302-5.

125. Rhee, M.S., M.D. McGoldrick, and H.J. Meuwissen, *Serum factor from patients with chronic renal failure enhances polymorphonuclear leukocyte oxidative metabolism*. *Nephron*, 1986. 42(1): p. 6-13.
126. St Martin, S., et al., *Chemiluminescence detection of polymorphonuclear leukocyte stimulatory factor in patients with chronic renal failure before and after transplantation*. *Clin Nephrol*, 1985. 24(2): p. 104-5.
127. Topley, N., et al., *The effect of dialysate on peritoneal phagocyte oxidative metabolism*. *Kidney Int*, 1988. 34(3): p. 404-11.
128. Li, F.K., et al., *Leukocyte migration across human peritoneal mesothelial cells is dependent on directed chemokine secretion and ICAM-1 expression*. *Kidney Int*, 1998. 54(6): p. 2170-83.
129. Holmes, C.J., *Biocompatibility of peritoneal dialysis solutions*. *Perit Dial Int*, 1993. 13(2): p. 88-94.
130. Douvdevani, A., et al., *The effect of peritoneal dialysis fluid on the release of IL-1 beta and TNF alpha by macrophages/monocytes*. *Perit Dial Int*, 1993. 13(2): p. 112-7.
131. Breborowicz, A., *Free radicals in peritoneal dialysis: agents of damage?* *Perit Dial Int*, 1992. 12(2): p. 194-8.
132. Ha, H. and H.B. Lee, *Effect of high glucose on peritoneal mesothelial cell biology*. *Perit Dial Int*, 2000. 20 Suppl 2: p. S15-8.
133. Taylor, J.E., et al., *Lipid peroxidation and antioxidants in continuous ambulatory dialysis patients*. *Perit Dial Int*, 1992. 12(2): p. 252-6.
134. Nakagawa, S. and K. Ozawa, *Protective aspects for atherogenesis and lipid abnormalities in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients*. *Perit Dial Int*, 1993. 13 Suppl 2: p. S418-20.
135. Niwa, T., et al., *Modification of beta 2m with advanced glycation end products as observed in dialysis-related amyloidosis by 3-DG accumulating in uremic serum*. *Kidney Int*, 1996. 49(3): p. 861-7.
136. Buccianti, G., et al., *Cancer among patients on renal replacement therapy: a population-based survey in Lombardy, Italy*. *Int J Cancer*, 1996. 66(5): p. 591-3.
137. Moberly, J.B., et al., *Elevation of whole-blood glutathione in peritoneal dialysis patients by L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate, a cysteine prodrug (Procysteine)*. *J Am Soc Nephrol*, 1998. 9(6): p. 1093-9.
138. Giardini, O., et al., *Effects of alpha-tocopherol administration on red blood cell membrane lipid peroxidation in hemodialysis patients*. *Clin Nephrol*, 1984. 21(3): p. 174-7.
139. Islam, K.N., et al., *Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy*. *Atherosclerosis*, 2000. 150(1): p. 217-24.
140. Domenici, F.A., et al., *DNA oxidative damage in patients with dialysis treatment*. *Ren Fail*, 2005. 27(6): p. 689-94.
141. Garcia-Lopez, E., B. Lindholm, and A. Traanaeus, *Biocompatibility of new peritoneal dialysis solutions: clinical experience*. *Perit Dial Int*, 2000. 20 Suppl 5: p. S48-56.