

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

CAPD HASTALARINDA SİSAPRİD'İN
PERİTON BOŞLUĞU SIVI KİNETİĞİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

T859 / 1-1

Dr. Muzaffer SAPAN

NEFROLOJİ UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 1994

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Nefroloji ihtisasım ve tez çalışmalarım sırasında, her konuda bilgi, katkı ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Gülşen YAKUPOĞLU, Doç. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR ve Doç. Dr. Fevzi ERSOY'a teşekkür ederim.

Dr. Muzaffer SAPAN

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	3 - 12
GEREÇ VE YÖNTEM	13 - 18
SONUÇLAR	19 - 31
TARTIŞMA	32 - 37
ÖZET	38 - 39
KAYNAKLAR	40 - 45

GİRİŞ VE AMAÇ

CAPD (kronik ayakta periton diyalizi) hastalarında ultrafiltrasyon kapasitesindeki yetersizlik klinikte karşımıza önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır¹⁻³. Periton diyalizinde ultrafiltrasyon miktarını etkileyen faktörler tam olarak anlaşılmış değildir. Net ultrafiltrasyonu (NUF) belirlemede kümülatif net transkapiller ultrafiltrasyon (TCUF) ve lenfatik absorpsiyon (LAB) arasındaki fark rol oynamaktadır^{1,2,4,5}.

Periton diyalizi süresince lenfatik absorpsiyona uğrayan total sıvı miktarı tartışmalıdır¹⁻³. Bazı araştırmacılar peritoneal lenfatik direnajın önemsiz olduğunu düşünmektedirler. Bazı diğer araştırmacılar ise deneysel hayvan çalışmalarında periton boşluğuna direne olan lenfatik sistemin çok aktif olduğunu göstermişlerdir⁶. Bununla birlikte insan periton lenfatikleri ve bunun periton diyalizindeki rolüne ait çalışmalar genel olarak ihmal edilmiştir. Periton boşluğundan lenfatik absorpsiyonun farmakolojik olarak azaltıldığında net ultrafiltrasyonun arttığı gözlenmiştir⁷.

20.000 Dalton veya daha büyük moleküler ağırlıklı kolloid, partikül ve makromoleküler stomata olarak bilinen subdiafragmatik lenfatik sistem kanalıyla kana geçerler. Lenfatik absorpsiyon hem fizyolojik hem de farmakolojik ajanlardan etkilenebilir. Neostigmin gibi ilaçların intraperitoneal kullanımı⁷, anestezi⁸, frenik nöroktemi^{8,9} veya fosfatidilkolinin¹⁰ lenfatik absorpsiyonu azalttığı gösterilmiştir.

İn vitro çalışmalarda ise carbachol gibi kolinerjik ilaçların topikal kullanımını stomayı kontrakte ederek total stomata sayısında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir¹¹.

Bu çalışmanın amacı; dokularda kolinerjik aktiviteyi arttırdığı bilinen sisaprid adlı ilacın kolinerjik yolla kapandığı bilinen diyafram altı lenfatik açıklıkları kapatma yolu ile peritoneal boşluktan lenfatik absorpsiyonu azaltarak CAPD hastalarında ultrafiltrasyonu artırma özelliğinin bulunup bulunmadığını saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

Periton boşluğu:

Periton boşluğu basit bir skuamoz mezotelyum ve altında konnektif doku bulunan seröz bir membran ile kaplıdır. Normal şartlar altında periton boşluğu 100 mL dolayında sıvı içerir. Bu sıvıda bulunan Phosphatidylcholine mezotelyal hücrelerden salınır ve periton boşluğunda kayganlık sağlar¹³. Periton, iç organları örten visseral ve karın duvarının iç yüzeyini örten pariyetal periton olmak üzere iki bölümden oluşur. Mezotelyum 0.6-2 μm kalınlığındadır ve tek bir tabaka mezotel hücrelerden oluşarak periton zarını kaplar. Mezotel hücrelerin lümene bakan yüzünde çok sayıda mikrovillüsler bulunur. Bunlar sayesinde periton boşluk yüzeyinin 40 m² 'ye kadar arttığı sanılmaktadır¹⁴. Mezotel hücre sınırları düzensiz olduğundan bitişik hücreler sıklıkla üst üste gelir. Lümene bakan yüzeyde interselüler alan "tight junction" ve desmozomlar ile kapatılmıştır¹⁵. Mezotelyal hücre tabakasının altında bir submezotelyal bazal membran bulunur. İnterstisyum ise kollajen fibril bantları ve proteoglycan filamentlerden oluşur. İnterstisyumda sıvı proteoglycan filamentler arasında geçer. Bu sıvı, interstisyumdaki matriksten diffüzyon veya konveksiyon yoluyla geçebilir¹⁶. Su molekülleri gibi elektrolitler, besinler, oksijen ve karbondioksit de jel matriksten geçebilir.

Peritonda lenfatik direnaj:

Periton boşluğundaki lenfatik direnaj, başlıca subdiafragmatik peritonda lokalize 22.5 μm çapında, stoma olarak bilinen açıklıklardan olur. Stomalarda bitişik mezotelyal hücreler, alttaki bazal membran ve konnektif doku ayrılmış olup bir kanal aracılığıyla lenf boşluğuna açılır¹⁷⁻¹⁹. Subdiafragmatik bölgedeki lenf damarları diyafragmadaki kas tabakasında bulunan toplayıcı lenfatiklere direne olur. Buradan diyafragmatik lenf nodlarına, anterior mediastinal lenf nodlarına ve nihayet sağ lenfatik kanal ile internal jugular ve subklavyan venin birleştiği bölgeye direne olur. Bu yolla olan lenfatik direnaj oranı % 70-80 dolayındadır²⁰. Hem pariyetal hem de visseral periton interstisyumu zengin bir lenf damar ağına sahiptir. Bu bölgenin direnaji torasik lenf kanalıyla olur. Diyafragmanın inspirasyon ve ekspirasyon sırasındaki hareketi stomanın açılıp kapanmasını sağlar. İntratorasik negatif basınç ve lenfatik kontraktilite, lenfatik kapakçıklar ile birlikte, sıvının ilerlemesini sağlar. Artmış olan intraperitoneal sıvı ve proteinin sistemik dolaşıma geçmesi de lenfatik direnaj ile olur. Lenfatiklerin diğer önemli bir fonksiyonu periton boşluğundaki savunmayı sağlamaktır.²⁰

Solunum hızı, intraperitoneal hidrostatik basınç, vücut postürü ve peritonit gibi faktörler lenfatik akım hızını etkiler²¹⁻²⁴. Intraperitoneal basınç artışına bağlı olarak artan peritoneal transkapiller ultrafiltrasyon ve lenfatik absorpsiyon, parasentezden sonra azalır. Lenfatik absorpsiyon hızı büyük oranda diyafragmatik harekete bağlıdır.

Hiperventilasyon ile artarken, frenik nörektomi ve anestezi ile azalır. Sırt üstü yatıldığında ise lenfatik akım hızında azalma olur. Sodyum hipoklorit ile kimyasal peritonit oluşturulduğunda lenfatik absorpsiyon hızı peritonitin iyileşme döneminde artar. Bu durum zedelenmeden sonra lenfatik uçların hızlı rejenerasyonu ile açıklanabilir.²¹⁻²⁴

Peritonda solüt transportu :

Periton boşluğu ile periton mikrosirkulasyonu arasındaki küçük solütlerin transportu genellikle diffüzyon yolu ile olur. Solüt konsantrasyonundaki fark ne kadar büyük ise net diffüzyonda o kadar büyüktür. Oksijen, karbondioksit, alkol ve yağ asitleri periton membranının lipid bölümünden diffüzyona uğrayabilir. Suda çözünen solütler transsellüler ve/veya intersellüler yarıklardan geçebilirler. Kapiller endoteli ile mezotel hücrelerinin yüzeyleri ve interstisyum içinde çok miktarda negatif yükler vardır²⁵. Bu nedenle solütlerin elektriksel yükleri transsellüler yollardan hareketlerini etkileyebilir. Makromoleküllerin transportunda pinositosis önemli bir mekanizmadır, ancak sıvı transportunda aldığı rol konusunda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Plazma proteinlerinin küçük bir kısmı venüllerden periton boşluğuna geçer. Bununla beraber makromoleküllerin kapiller yol ile kana geçişi gösterilememiştir. Periton boşluğundan makromoleküllerin absorpsiyonu temel olarak subdiafragmatik lenf sistemi aracılığı ile olur. Periton dializinde osmotik ajanlar içeren solüsyonların transportu bulk veya

konnektif akım ile olur Hidrostatik veya osmotik basınç ile büyük solütler ve suyun geçişi diffüzyondan daha kolay olur.²⁵

Maksimum Üre Klirensi:

Periton dializinde halen kullanılan standart yöntemlerle maksimum üre klirensi 30 mL/dk'yı geçmez²⁶. Efektif periton kan akımı, üre klirensini majör olarak etkiler. Ancak geniş interstisyum ve durağan sıvı film tabakaları da üre klirensini belirlemede rol oynayabilir²⁷. Periton boşluğundan kapillerlere solüt akımında rezistans gösteren 6 anatomik oluşum vardır. Yakın zamanda CAPD rat modellerinde yapılan çalışmalarda sürekli lenfatik absorpsiyon sayesinde solüt klirensinde %17 azalma olduğu saptanmıştır^{28,29}.

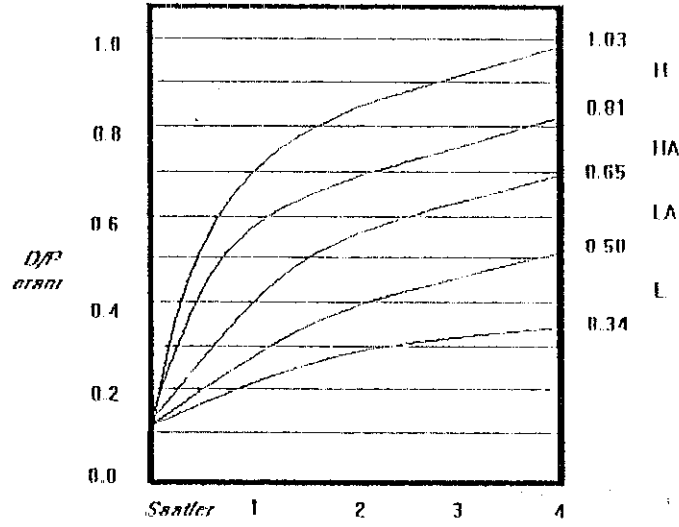
Periton dializinde solütlerin eşitlenmesi:

Kan ve dializ solüsyonu arasında solütlerin eşitlenmesi yavaş olur. Farklı solütlerin eşitlenme oranı hacimleri ile ilişkilidir. Farklı hastalarda farklı eşitlenme oranları ve buna bağlı farklı klirensler söz konusudur³⁰. Twardowski ve arkadaşları³¹ periton zarının fonksiyonunu basit bir test olan peritoneal eşitlenme testi (PET) ile saptamışlardır (Şekil 1).

PET ile solütün dializat/plazma (D/P) oranı yüksek (H), orta üstü (HA), orta altı (LA) ve düşük (L) olarak sınıflandırılır. Solüt klirensinin yüksek olması dializ

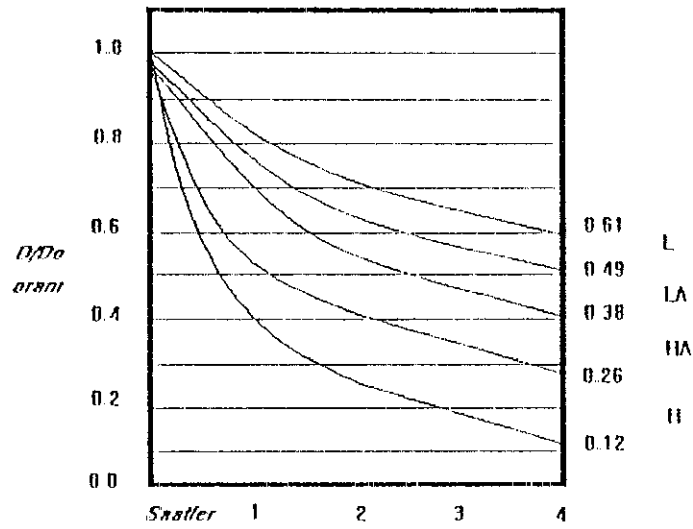
STANDART PET ŐEMASI

kreatinin



STANDART PET ŐEMASI

glukoz



Şekil 1: Standart peritoneal eşitlenme testi (PET) Őeması.

H: Yůksek, HA: Orta ۆstű, LA: Orta altı, L: DűŐűk.

solüsyonundan glukozun hızlı absorbe olmasına ve sonuçta ozmotik gradientin daha hızlı azalmasına yol açar. Bu nedenle standart CAPD de düşük ultrafiltrasyon elde edilmiş olur. Solüt klirensinin orta, üst ve alt olduğu durumlarda ultrafiltrasyon ve dializ yeterlidir. Solüt klirensinin düşük olduğu durumlarda ise ultrafiltrasyon iyi, ancak dializ yeterli değildir.³¹

Periton zarından sıvının geçişini sağlayan güçler:

Normal fizyolojik durumlarda periton boşluğuna sürekli bir ultrafiltrat akışı vardır. Sıvının transportunda peritonun karşısında bulunan kapiller ve interstisyumdaki hidrostatik ve koloidal ozmotik basınçlar rol oynar. Kapillerlerde bulunan hidrostatik basınç ile sıvının ilerlemesi sağlanır. Normal şartlar altında kapiller membranın karşısındaki net hidrostatik basınç, plazma ve interstisyumdaki ozmotik basıçtan büyüktür ve bu durum, kapillerlerden periton boşluğuna doğru net bir sıvı akışını sağlar. Oluşan ultrafiltrat interstisyumda serbest hale geçer ve lenfin oluşumuna yol açar. Bu sıvının venüllerden reabsorbe olup olmadığı bilinmemektedir. Ultrafiltratın az bir kısmı periton boşluğuna geçer ve mezotelin yüzeyini örterek kayganlık sağlar. Bu sıvının yeniden dolaşıma geçmesi ise subdiafragmatik lenfatikler yolu ile olur.³³

Lenf yapımı ve akımı:

Lenfatik sisteme giren sıvının, hemen her zaman interstisyel serbest sıvı ile aynı olduğu bilinir.³² İnterstisyel ve lenf sıvısında protein konsantrasyonu 2 gr/dL, arteriyel

kapillerlerde ise sadece % 0.2 dolayındadır³³. Bu farklılık nedeniyle filtre olan fazla sıvı ve iyonlar normal fizyolojik şartlar altında venöz kapillerler tarafından reabsorbe olur. Normal şartlar altında interstisyel sıvı ve intraperitoneal basınçlar -6.3 mmHg dolayındadır. İnterstisyel basıncını arttıran herhangi bir faktör interstisyumda lenfatik akımında artırır. İnterperitoneal basıncın arttığı hepatik siroz gibi durumlarda peritoneal lenfatik akım saatte 223 mL gibi yüksek bir değere ulaşır³⁴.

Periton diyalizinde ultrafiltrasyon kinetiği:

Periton diyalizinde glukoz ultrafiltrasyonu arttırmak için kullanılan ozmotik bir ajandır. CAPD hastalarında yapılan çalışmalarda hastalara hipertonic diyaliz solüsyonu (% 3.86) verildiğinde dört saatlik sürede yaklaşık 500-800 mL net transkapiller ultrafiltrasyon sağlanır. Aynı süre içinde kümülatif lenfatik absorpsiyon 350 mL dolayındadır. Böylece net 150-450 mL dolayında ultrafiltrasyon sağlanmış olur. İnterperitoneal volüm 2. saatte pik değere ulaşır. Bu saatte lenfatik absorpsiyon ile transkapiller ultrafiltrasyon eşitlenir. İkinci saatten sonra lenfatik absorpsiyon devam ederken, transkapiller ultrafiltrasyon azalır. Böylece net ultrafiltrasyon azalmaya başlar.

Ultrafiltrasyon kaybı:

Ultrafiltrasyon değişikliğine yol açan nedenler şunlardır:

- 1 Peritonit gibi periton permeabilitenin arttığı durumlarda glukoz gradiyetindeki hızlı azalış.
- 2 Ciddi peritonit ataklarından sonra oluşan adezyonlar nedeniyle periton yüzey alanının kaybı.
- 3 Kümülatif lenfatik absorpsiyonun günlük net transkapiller ultrafiltrasyonu geçtiği durumlarda ultrafiltrasyon kaybı.
- 4 Periton boşluğında direnajdan sonra büyük miktarda rezidüel volümün kalması.

Periton diyalizinde ultrafiltrasyonu etkileyen ilaç ve tamponlar:

Laktat ve asetat klinikte rutin olarak metabolik asidozun kontrolünde kullanılır. Vazodilatatör etkilerine rağmen solüt ve su transportunda önemli rol oynamazlar. Uzun süreli kullanıldığında fibroblastların proliferasyonuna yol açarak periton zarının skleroza olmasına neden olabilirler³⁵. Kapiller hidrostatik basıncı artırarak ultrafiltrasyon oranı arttırılabilir. Dopamin kapiller hidrostatik basıncı arttırarak ultrafiltrasyon miktarını arttırabilir³⁶. Fosfatidilkolin ve klorpromazin gibi yüzey aktif ajanlar durağan diyalizat tabakasını daraltarak ultrafiltrasyon artışına yol açarlar. Fosfatidilkolin lenfatik absorpsiyonu azaltarak ultrafiltrasyon artışına yol açabilir³⁷.

Neostigmin'in etkisinde aynı yolla olur³⁸ Secretin gibi hormonlar, amfoterisin gibi ilaçlar ise periton ultrafiltrasyon katsayısını arttırarak ultrafiltrasyonu arttıırlar³⁹.

SISAPRID

Sisaprid, kimyasal yapısı metoclopramide benzeyen piperidinyl benzamid yapısında, oral olarak kullanılan, gastrointestinal sistem üzerine motiliteyi düzenleyici etkisi olan bir prokinetik ajandır.

Farmakodinamik özellikleri: Sisaprid gastrointestinal sistem boyunca motiliteyi arttırır. Aşağı özofagiya sfinkter basıncı ve özofagiya motiliteyi % 20-50 oranında arttırır. Gastrik boşalmayı da belirgin olarak arttırır. İnce ve kalın barsak üzerinde geçiş zamanını belirgin olarak azaltır. Sisaprid'in gastrointestinal motor aktiviteyi hangi mekanizma ile stimüle ettiği açık değildir. Muhtemelen gastrointestinal myenterik pleksusda postgangliyonik sinir uçlarından asetilkolinin salınımını artırarak yapar.⁴⁸

Farmakokinetik özellikleri: 5-20 mg arasında tek doz olarak alındığında 1-2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Sisaprid'in oral alındığında biyoyararlılığı % 40-50 arasındadır. Ratlarda yapılan çalışmalarda mide, incebarsak duvarı ve karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. İlacın % 98'i plazma

proteinlerine bağlanır ve yarılanma ömrü 10 saattir. Böbrek yetmezliği olanlarda eliminasyonunda değişiklik olmaz.⁴⁸

Töreatik uygulamaları: Sisaprid reflü özofajitli hastalarda oldukça etkilidir. Ülsere bağlı olmayan dispepsi semptomlarını belirgin olarak azaltır. Değişik orijinli gastroparezis vakalarında gastrik boşalmayı sağlayarak semptomları azaltır.⁴⁸

Yan etkileri: Sisaprid iyi tolere edilir. Geçici abdominal kramplar ve diyare en sık görülen yan etkilerdir. Santral sinir sistemi yan etkisi yoktur.

Dozaj ve uygulama: Ülsere bağlı olmayan dispepsi ve konstipasyonda 3x5 mg, ciddi reflü özofajit ve gastroparezisde 3x10 mg dozunda başlanır. Gece dozu eklenebilir. Böbrek yetmezliğinde aynı dozda, karaciğer yetmezliğinde ise doz yarıya azaltılarak kullanılır. Tüm uygulamalarda yemekten onbeş dakika önce verilmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi:

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi CAPD polikliniğinde takip edilmekte olup son bir ay içinde peritonit atağı geçirmemiş, kateter obstrüksiyonu olmayan, son bir hafta içinde 2 kg'dan fazla ağırlık artışı veya kaybı olmamış, klinik açıdan sorun yaratacak derecede volüm fazlalığı veya eksikliği olmayan standart set + Y set (ultra set) uygulanan toplam 20 CAPD hastası alındı.

Çalışma planı:

1. Hastalara o anki ihtiyaçları için gerekli olup verilen CAPD tedavi şemasına aynen devam edilerek çalışma süresince hasta tarafından değiştirilmemesi gerektiği bildirildi.
2. Hastalar iki günlük tedavi dozu olan toplam sekiz adet (gece değişiminden gece değişimine) CAPD torbasını, ağızlarını sıkı kapatarak topladıktan sonra sabah değişim yapmadan saat 08:30 da CAPD polikliniğine geldiler.
3. Hastalar ve toplam sekiz adet torba tartıldı. Fizik muayene bulguları kaydedildi.
4. Gece değişimi 30 dakika beklenecek şekilde boşaltılması sağlandı.

5. Periton boşluğundaki diyalizat boşalırken hastaların antekübital veninden 10 cc kan steril vacutainer tübe alındı. Tüpler 5000 devirde 3 dakika süreyle santrifüje edildikten sonra steril olarak plazmaları alındı. Plazmalar BUN, kreatinin, glukoz ve ozmolarite bakılmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi. Plazmaları alınan tüplerin içine 10 cc steril distile su eklendikten sonra tekrar 5000 devirde 3 dakika süreyle santrifüje edildi. Böylece eritrositlerin hemolize edilmesi sağlandı. Hemolize olmuş kan, vücut sıcaklığına kadar ısıtılmış iki litrelik % 2.27 lik CAPD torbası içine enjektörle verildi.
6. Dolu durumundaki gece torbası atılarak, hemoglobinli torba periton boşluğuna standart CAPD tekniğine uygun şekilde verildi.
7. Periton boşluğuna verilen hemoglobinli diyalizatın eşit olarak dağılımını sağlamak için hastalar beş dakika süre ile poliklinik içinde yürütüldüler.
8. Periton boşluğundaki diyalizat on dakika içinde tekrar boşaltıldı. Dolu torbadan 12 cc diyalizat alındı. Alınan diyalizat örneği hemoglobin, glukoz, kreatinin ve ozmolarite bakılmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi. Torba hastadan ayrılmadan tartıldı. Ağırlığı kaydedildikten sonra tekrar hastaya verilerek sıfır zamanı olarak kronometre çalıştırıldı.
9. 230 dakika hastanın serbestçe dolaşımına izin verildi.

- 10 230. dakikada periton boşluğundaki diyalizat on dakika içinde boşaltıldı. Tam onuncu dakikada torbadan 12 cc diyalizat örneği alındı. Bu örnek Hb, glukoz, kreatinin ve ozmolarite çalışılmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi
11. Aynı zamanda antekübital venden 10 cc kan alınarak glukoz, kreatinin ve ozmolarite çalışıldı. Torba tamamen boşaldıktan sonra tartıldı. Hastaya standart tedavi rejimindeki torba enfüze edildikten sonra günde 3 kez 10 mg oral sisaprid tedavisi başlandı.
12. Beş günlük sisaprid tedavisinden sonra 2-10. basamaklar tekrar edildi.

Laboratuvar metodları:

Diyalizat ve serumdaki glukoz ve kreatinin düzeyleri biyokimya laboratuvarında standart otomatik metodlar ile ölçüldü. Rutin laboratuvarlarda kreatinin ölçümü için kullanılan jaffe reaktifi yüksek glukozlu ortamda kreatinin değerlerini olduğundan yüksek gösterir. Bu nedenle elde edilen kreatin değerleri her mg/dL glukoz için 0.000531415 mg/dL kadar olduğundan daha yüksek okunur. Bu sabit değer önce diyalizattaki glukoz değeri ile çarpıldı. Çıkan sonuç ise diyalizattaki kreatinin ile çarpılarak gerçek diyalizat kreatinin değeri bulundu.

Diyalizattaki hemoglobine bakmak için hastalardan alınan numuneler derin dondurucuya konuldu. Çalışma bitince tüm örnekler derin dondurucudan alınarak Fielding ve Langley metodu¹² ile spektrometrede çalışıldı .

Fielding ve Langley metodu ile diyalizat hemoglobin tayini:

Metod oxyhemoglobin'in 415 nm'de spektrometre ile ölçümüne dayanır. Ölçümlerin aynı zamanda diğer nonspesifik absorbantları ve bulanıklığı düzeltmek için 380 ve 450 nm'de de yapılması gereklidir. Diyalizat hemoglobininin ölçümü için minimum 1 mL diyalizata gereksinim vardır.

*** Kullanılan ayıraçlar:**

- 1 Sodyumkarbonat (Na_2CO_3) stok solüsyonu (1 gI/dL).
- 2 Sodyumkarbonat çalışma solüsyonu. 1 mL Na_2CO_3 stok solüsyonu 100 mL distile su ile sulandırılarak çalışma için gerekli olan Na_2CO_3 solüsyonu elde edilir.

*** İşlem:**

1. Boş bir küvete 4 mL Na_2CO_3 çalışma solüsyonu konur
2. Diğer küvete ise 3 mL Na_2CO_3 solüsyonu ve 0.3 mL hemoglobinli diyalizat konur. Parafilm ile kaplanır ve karışımı sağlamak için üç kez alt üst edilerek karıştırılır.
- 3 380, 415 ve 450 nm de ölçümler yapılır.

*** Hesaplama işlemi :**

Diyalizat hemoglobini (mg/dL) = $83.6 (2A_{415} - A_{380} - A_{450})$ formülü ile yapılır

A = Absorban değeri.

Ozmolarite tayini:

Serum ve diyalizattaki ozmolarite, donma noktası alçalması yöntemine göre çalışan

Osmomat 030 Gonotec marka alet ile çalışıldı.

İstatiksel Analiz:

Bu çalışmadaki istatiksel analizler CRUNCH (version 4.02, 1992) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm ortalamanın standart hatası ($m \pm sem$) olarak ifade edildi. Karşılaştırmalarda parametrik test koşullarının sağlandığı durumlarda *paired veya unpaired student t testi* ve *varyans analizi (ANOVA)* kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ve/veya büyük varyasyon gösteren değişkenler için ikili karşılaştırmalarda *Mann-Whitney-U testi* kullanıldı. Karşılaştırmalarda istatiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Hesaplamalar:

Molekül ağırlığı 20.000 daltondan yüksek olan makromoleküller periton boşluğundan lenfatik yolla venöz sisteme geçtikleri için, bu çalışmada molekül ağırlığı 68.000 olan hemoglobin marker olarak kullanıldı.

Lenfatik absorpsiyon periton boşluğundan otolog hemoglobin'in kayboluş oranı olarak hesaplanabilir. Net transkapiller ultrafiltrasyon ise hemoglobin'in intraperitoneal dilüsyonu olarak hesaplanır. Sonuç olarak;

$$1- \text{Lenfatik absorpsiyon (mL)} = \frac{(V_0 \times C_0) - (V_4 \times C_4)}{C_0 \times C_4}$$

$$2- \text{Net transkapiller UF (mL)} = \frac{V_0 \times C_0}{C_4} - V_0$$

$$3- \text{Hesaplanmış net UF (mL)} = \text{Net transkapiller UF} - \text{Lenfatik absorpsiyon}$$

$$4- \text{Ölçülen net UF (mL)} = V_4 - V_0$$

formülleriyle hesaplanır

V_0 = Hastaya infüze edilen diyalizat volümü

V_4 = Hastadan drene olan diyalizat volümü

C_0 = Başlangıçtaki intraperitoneal hb konsantrasyonu

C_4 = Dördüncü saatteki intraperitoneal hb konsantrasyonu

$C_0 \times C_4$ = Intraperitoneal hb konsantrasyonu geometrik ortalaması

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 20 CAPD hastasının klinik olarak altısında ultrafiltrasyon yetersizliği olduğundan, bu hastaların en az iki değişimi yüksek konsantrasyonlu(% 3 86 glukoz içeren dianeal diyaliz solüsyonu) diyalizat ile yapıldı Diğer 14 CAPD hastasının ise ultrafiltrasyonu yeterliydi.

Her iki grubun sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası yaş, cins, kronik böbrek yetmezliği etyolojisi, CAPD süresi ve hasta ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (tablo 1).

Ultrafiltrasyon yetersizliği olan grubun sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası , 0. saat ve 4. saat sonu hemoglobinli diyalizat volümü, diyalizat hemoglobin,glukoz, kreatinin ve ozmolarite, plazma glukoz, kreatinin ve ozmolarite ortalama değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (tablo 2). Ultrafiltrasyonu yeterli olan grupta da aynı parametreler bakıldı. İstatistiksel anlamlılık saptanmadı (tablo 3)

Ultrafiltrasyon yetersizliği olan 6 hastanın sisaprid tedavisi öncesi dört saatlik **lenfatik absorpsiyonu** (LAB) 430.3+126.5 mL, tedavi sonrası 481.7+167 mL olarak bulundu (P=0.8). Tedavi öncesi **transkapiller ultrafiltrasyon** (TCUF) 681+173.8 mL, tedavi sonrası 826.6+198 mL bulundu (P=0.6). TCUF ve LAB sonuçlarına göre

hesaplanan **net ultrafiltrasyon** (NUF) tedavi öncesi 250.8 ± 50.3 mL, tedavi sonrası 345.3 ± 45 mL olarak bulundu ($P=0.2$). Tedavi öncesi **ölçülmüş ultrafiltrasyon** (MUF) değeri 131.8 ± 23 mL, tedavi sonrası 171.5 ± 43 mL olarak bulundu ($P=0.5$). Sisaprid tedavisinden sonra TCUF, NUF ve MUF da artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 4)

Ultrafiltrasyon yetersizliği olan 6 hastaya aynı zamanda PET uygulanarak solüt klirensi ve ultrafiltrasyon yeterliliğine bakıldı. Tedavi öncesi D_4/D_0 glukoz oranı 0.28 ± 0.06 iken tedavi sonrası D_4/D_0 glukoz oranı 0.33 ± 0.04 olarak bulundu ($P=0.5$). Tedavi öncesi ve sonrası bu değerler standart PET şemasında yerine konulduğunda, bunların **ortalama üstü grubta** (HA) olduğu saptandı. Tedavi öncesi D_4/P_4 kreatinin değeri 0.82 ± 0.02 standart PET'e göre **yüksek grup** (H), tedavi sonrası ise D_4/P_4 kreatinin değeri 0.65 ± 0.11 standart PET'e göre HA grup olarak bulundu ($P=0.2$). (Tablo 4)

Klinik olarak ultrafiltrasyonu yeterli olan 14 hastanın sisaprid tedavisi öncesi LAB değeri 582.2 ± 92.4 mL, tedavi sonrası 396.8 ± 62.2 mL olup, belirgin olarak azalmış bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.06$). Tedavi öncesi TCUF değeri 952.4 ± 119 mL'den, tedavi sonrası 698.7 ± 75.8 mL'ye azalmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.03$). Hesaplanmış NUF değeri ise tedavi öncesi 370.3 ± 44.3 mL'den, tedavi sonrası 301.9 ± 38.8 mL'ye azaldı ancak istatistiksel

anlamlılık saptanamadı ($P=0.06$). Tedavi öncesi ve sonrası MUF değerleri sırası ile $193.8+31.7$ mL ve $206.4+30$ mL olarak bulundu, istatistiksel anlamlılık yoktu ($P=0.7$). (Tablo 5)

14 hastaya aynı zamanda PET uygulandı. Sisaprid tedavi öncesi D_4/D_0 glukoz oranı $0.27+0.03$ (HA grup), tedavi sonrası D_4/D_0 glukoz oranı $0.35+0.03$ (HA grup) olarak bulundu ve istatistiksel yönden anlamlılık saptandı ($P=0.01$). Tedavi öncesi D_4/P_4 kreatinin oranı $0.72+0.02$ (HA grup), tedavi sonrası $0.75+0.03$ (HA grup) olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı ($p=0.29$). (Tablo 5)

Çalışmaya alınan 20 CAPD hastası uygulanan PET sonucuna göre değerlendirildiğinde, 12 hastada ultrafiltrasyonun yetersiz (D_4/D_0 glukoz değeri standart PET şemasına göre yüksek grupta) olduğu saptandı. Diğer 8 hastada ise ultrafiltrasyon yeterli bulundu. Bu 8 hastanın dördünün HA grupta, ikisinin ortalama altı grupta (LA), diğer ikisinin düşük grupta (L) olduğu saptandı.

Ultrafiltrasyonu yetersiz olan 12 hastanın beş günlük sisaprid tedavisinden sonra LAB, TCUF, MUF, NUF ve D_4/P_4 kreatinin değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanamadı. Ancak tedavi öncesi D_4/D_0 glukoz oranı $0.19+0.04$ 'dan tedavi sonrası $0.30+0.1$ 'e yükselerek istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gösterdi ($P=0.004$). Yani

bu hasta grubunda sisaprid tedavi sonrası ultrafiltrasyonda düzelme olduğu izlendi (Tablo 6).

Ultrafiltrasyonu yeterli olan 8 hastanın beş günlük sisaprid tedavisinden sonra LAB, TCUF, MUF, NUF, D_4/P_4 kreatinin ve D_4/D_0 glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 7).

Klinik olarak ultrafiltrasyonu yeterli ve yetersiz olan grupların LAB, TCUF, MUF, NUF, D_4/P_4 kreatinin, D_4/D_0 glukoz sonuçları şekil 2-7 görülmektedir.

Beş günlük uygulanan sisaprid tedavisinde ilaca bağlı 1 hastada sersemlik hissi, 2 hastada ağız kuruluğu, 4 hastada ise hafif karın ağrısı dışında önemli bir yan etki görülmedi. Tedavi öncesi ve sonrası fizik muayene bulgularında değişiklik gözlenmedi.

	<i>Ultrafiltrasyonu yetersiz olan hasta grubu</i>	<i>Ultrafiltrasyonu yeterli olan hasta grubu</i>	
Yaş (yıl)	45.6 ± 5.6	49.1 ± 3.1	P= 0.5
Cinsiyet (E / K)	2 / 4	7 / 7	P= 0.5
KBY etyolojisi	DM:2 HT:2 KPN:1 KGN:1	DM:2 HT:3 KPN:3 KGN:2 BİLİNMEYEN:4	
CAPD süresi (ay)	13 ± 3	10.3 ± 1.5	P= 0.4
Hasta ağırlığı (Kg)			
* Sisaprid öncesi	69.1 ± 8.1	67.8 ± 2.8	
* Sisaprid sonrası	69.4 ± 8.4	67.5 ± 2.8	P= 0.7

Tablo 1: Klinik olarak ultrafiltrasyonu yeterli ve yetersiz olan hasta gruplarının özellikleri.

	SİSAPRİD TEDAVİSİ ÖNCESİ		SİSAPRİD TEDAVİSİ SONRASI	
	0. saat	4. saat	0. saat	4. saat
HbDTA (g)	2090 ± 58.6	2222 ± 62.7	2078 ± 36.3	2250 ± 18.1
D-Hb (mg/dL)	20.3 ± 2.9	15.8 ± 2.6	18.7 ± 2.2	13.6 ± 1.7
D-Glukoz (mg/dL)	2267 ± 104.9	624 ± 109.7	2074 ± 100.3	711.8 ± 95.7
D-Kreatinin (mg/dL)	2.7 ± 0.3	7.5 ± 0.8	2.7 ± 0.2	7.3 ± 0.7
D-Osmolarite (mosmol/Kg)	353 ± 3.8	312 ± 4.7	352.8 ± 8.8	315 ± 4.5
P-Glukoz (mg/dL)	130 ± 13.9	204 ± 55.5	161.8 ± 31.8	216 ± 74.7
P-Kreatinin (mg/dL)	11.1 ± 1.2	10.8 ± 1.1	11.3 ± 1.1	10.4 ± 0.6
P-Osmolarite (mosmol/Kg)	305.5 ± 4.8	315 ± 3.2	309.6 ± 3.2	330.5 ± 12.2
TIA (Kg)	18.9 ± 0.4		19.2 ± 0.6	

Tablo 2: Klinik olarak ultrafiltrasyonu yetersiz olan grubun sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası sıfırncı ve dördüncü saatlerde hemogloblinli diyalizat ağırlığı (HbDTA), diyalizat hemoglobin (D-Hb), glukoz (D-Glukoz), kreatinin (D-Kreatinin) konsantrasyonları, diyalizat osmolaritesi (D-Osmolarite), plazma glukoz (P-Glukoz), kreatinin (P-Kreatinin) konsantrasyonları ve plazma osmolaritesi (P-Osmolarite) ortalama değerleri . TIA: torbaların total ağırlığı.

	SİSAPRİD TEDAVİSİ ÖNCESİ		SİSAPRİD TEDAVİSİ SONRASI	
	0. saat	4. saat	0. saat	4. saat
HbDTA (g)	2100 ± 25.8	2294 ± 41	2107.2 ± 34	2306 ± 37.6
D-Hb (mg/dL)	16 ± 1.7	11 ± 1.3	15.7 ± 1.8	11.7 ± 1.3
D-Glukoz (mg/dL)	2240 ± 109	646 ± 104.5	2179 ± 72.8	765 ± 83.4
D-Kreatinin (mg/dL)	2.0 ± 0.1	6.1 ± 0.5	2.5 ± 0.1	6.7 ± 0.5
D-Osmolarite (mosmol/Kg)	368.5 ± 8.6	316.1 ± 4.2	359 ± 6.1	313.2 ± 2.3
P-Glukoz (mg/dL)	131.5 ± 11.3	145 ± 15.9	145 ± 12.6	149 ± 15
P-Kreatinin (mg/dL)	10.4 ± 0.9	10.1 ± 0.8	11 ± 0.7	10.8 ± 0.7
P-Osmolarite (mosmol/Kg)	309 ± 6.2	322 ± 6.1	310 ± 4.7	320 ± 6.7
TTA (Kg)	18.8 ± 0.3		19 ± 0.3	

Tablo 3: Klinik olarak ultrafiltrasyonu yeterli olan grubun sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası sıfırncı ve dördüncü saatlerde hemogloblinli diyalizat ağırlığı (HbDTA), diyalizat hemogloblin (D-Hb), glukoz (D-Glukoz), kreatinin (D-Kreatinin) konsantrasyonları, diyalizat osmolaritesi (D-Osmolarite), plazma glukoz (P-Glukoz), kreatinin (P-Kreatinin) konsantrasyonları ve plazma osmolaritesi (P-Osmolarite) ortalama değerleri. TTA: torbaların total ağırlığı.

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	
LAB (mL)	430.3 ± 126.5	481.7 ± 167	p = 0.8
TCUF (mL)	681 ± 173.8	826.6 ± 198	p = 0.6
Net UF (mL)	250 ± 50.3	345.3 ± 45	p = 0.2
Ölçülmüş UF (mL)	131.8 ± 23	171.5 ± 45	p = 0.5
D4/D0 glukoz	0.28 ± 0.06	0.33 ± 0.04	p = 0.5
D4/P4 kreatinin	0.82 ± 0.02	0.65 ± 0.11	p = 0.2

Tablo 4: Klinik olarak ultrafiltrasyonu yetersiz olan 6 hastanın sıvı kinetiği

	<i>TEDAVİ ÖNCESİ</i>	<i>TEDAVİ SONRASI</i>	
LAB (mL)	582.2 ± 92.4	396.8 ± 62.2	p = 0.06
TCUF (mL)	952.4 ± 119	698.7 ± 75.8	p = 0.03
Net UF (mL)	370.3 ± 44.3	301.9 ± 38.8	p = 0.06
Ölçülmüş UF (mL)	193.8 ± 31.7	206.4 ± 30	p = 0.7
D4/D0 glukoz	0.27 ± 0.03	0.35 ± 0.03	p = 0.01
D4/P4 kreatinin	0.72 ± 0.02	0.75 ± 0.03	p = 0.29

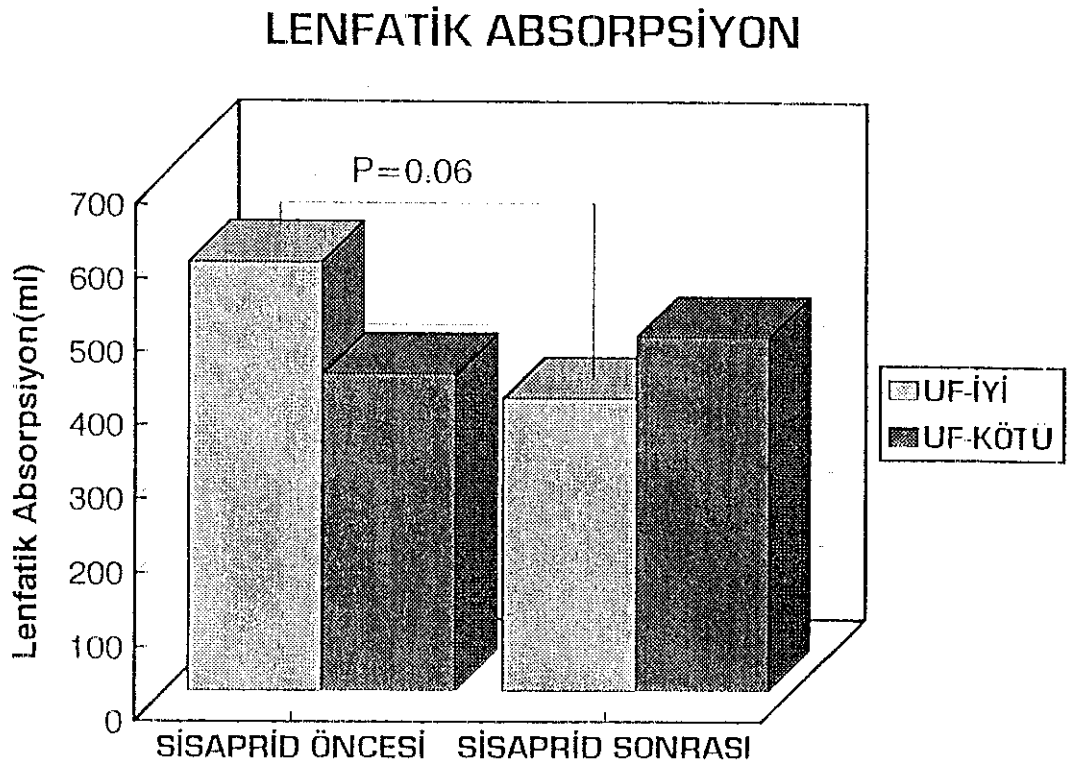
Tablo 5: Klinik olarak ultrafiltrasyonu yeterli olan 14 hastanın sıvı kinetiği

	<i>TEDAVİ ÖNCESİ</i>	<i>TEDAVİ SONRASI</i>	
LAB (mL)	453.2 ± 76.2	411 ± 80.8	p = 0.7
TCUF (mL)	766.9 ± 112.8	702 ± 108.2	p = 0.4
Net UF (mL)	313.7 ± 46	291 ± 43.3	p = 1.0
Ölçülmüş UF (mL)	183.5 ± 29.2	181 ± 21.6	p = 0.5
D4/D0 glukoz	0.19 ± 0.01	0.30 ± 0.01	p = 0.004
D4/P4 kreatinin	0.78 ± 0.02	0.78 ± 0.03	p = 0.7

Tablo 6: PET testi sonuçlarına göre ultrafiltrasyonu yetersiz olan 12 hastanın sıvı kinetiği

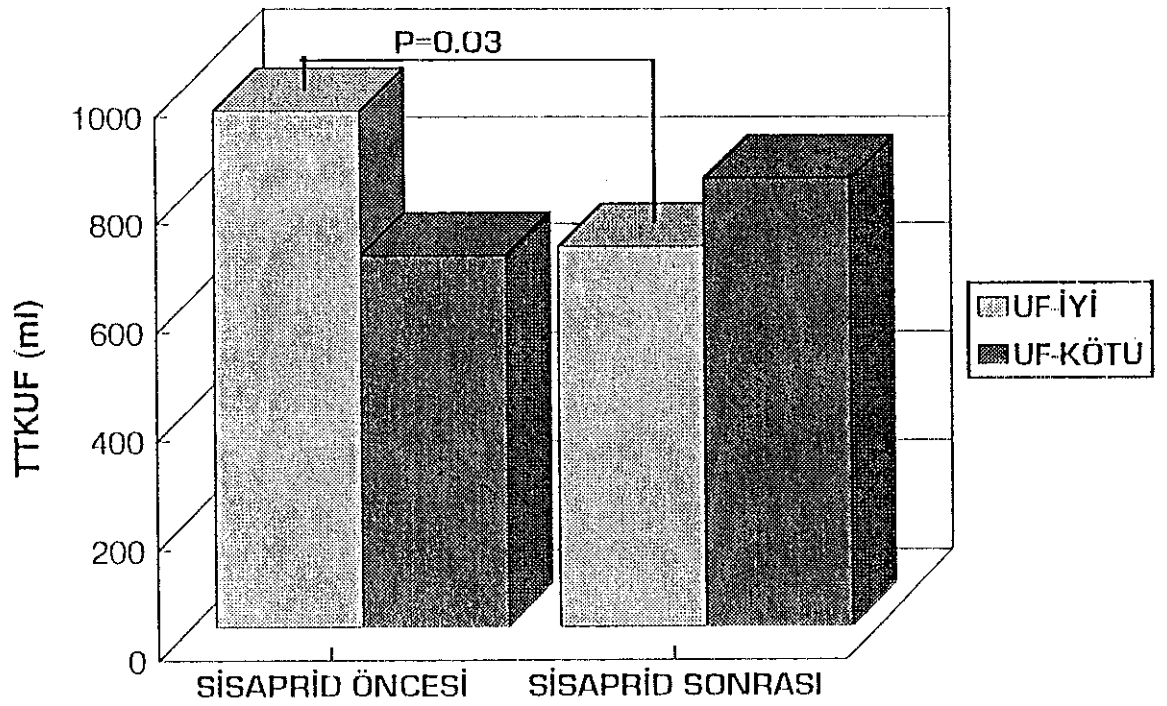
	<i>TEDAVİ ÖNCESİ</i>	<i>TEDAVİ SONRASI</i>	
LAB (mL)	661.8 ± 143.7	438 ± 113	p = 0.3
TCUF (mL)	1027 ± 178.6	788 ± 112.9	p = 0.6
Net UF (mL)	365.6 ± 59.9	350 ± 59.9	p = 0.7
Ölçülmüş UF (mL)	162.7 ± 42.2	217.5 ± 53	p = 0.4
D4/D0 glukoz	0.39 ± 0.04	0.42 ± 0.04	p = 0.4
D4/P4 kreatinin	0.70 ± 0.04	0.63 ± 0.08	p = 0.8

Tablo 7: PET testi sonuçlarına göre ultrafiltrasyonu yeterli olan 8 hastanın sıvı kinetiği



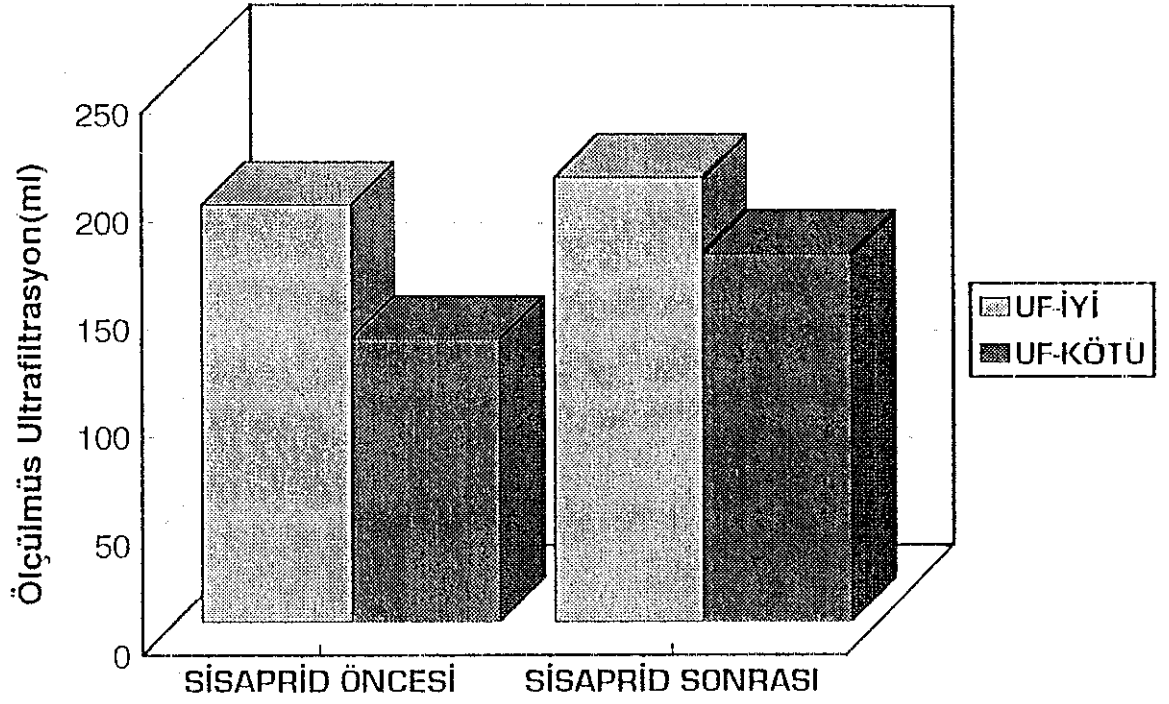
Şekil 2: Klinik olarak ultrafiltrasyonu iyi ve kötü olan CAPD hasta gruplarında sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası LAB değerleri.

TOTAL TRANSKAPİLLER ULTRAFİLTRASYON(TTKUF)

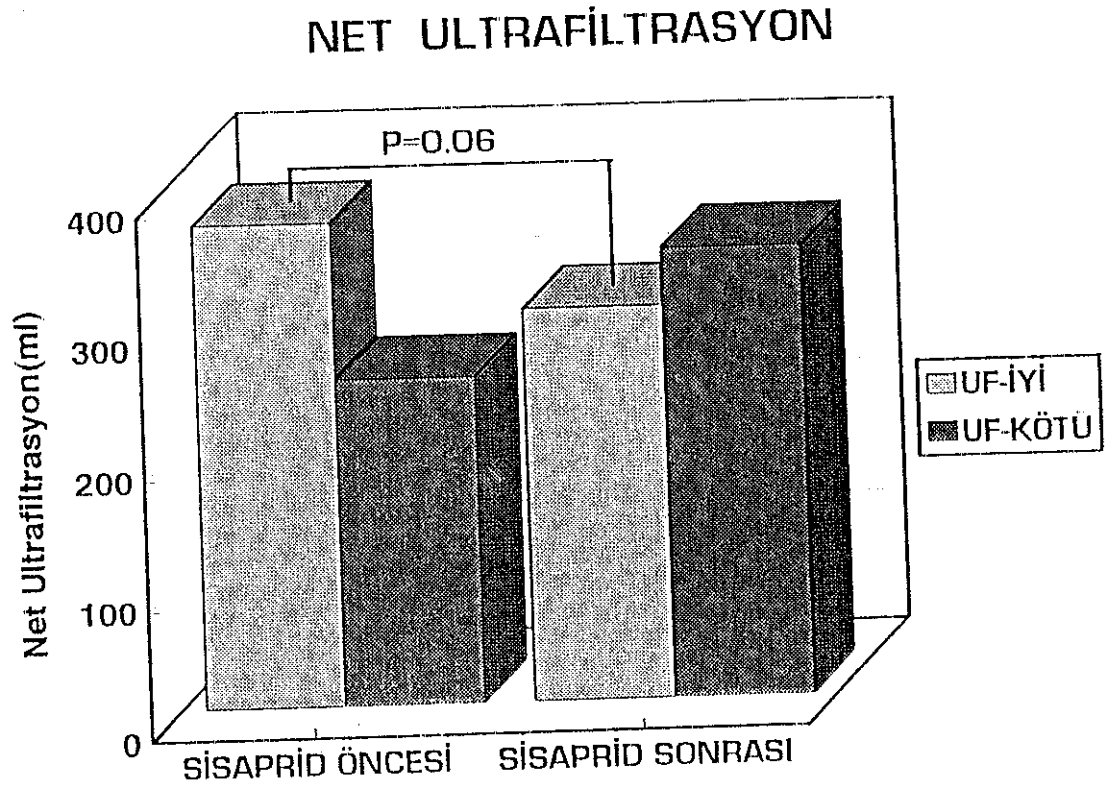


Şekil 3: Klinik olarak ultrafiltrasyonu iyi ve kötü olan CAPD hasta gruplarında sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası TCUF değerleri.

ÖLÇÜLMÜŞ ULTRAFİLTASYON

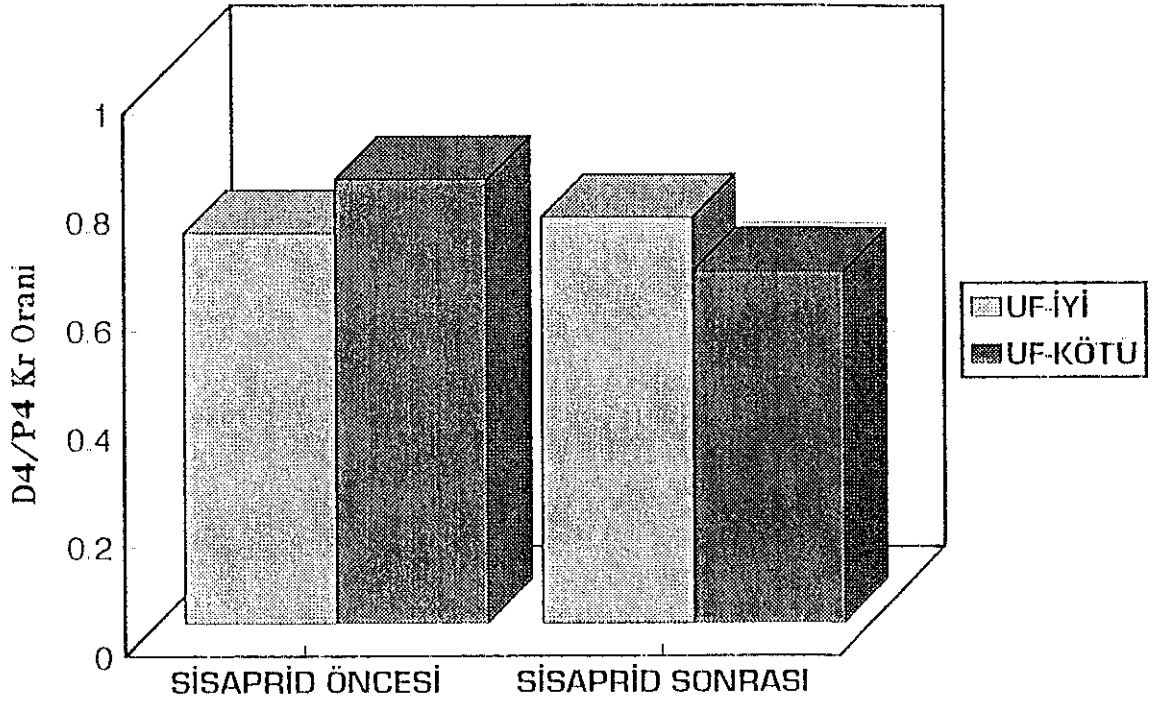


Şekil 4: Klinik olarak ultrafiltrasyonu iyi ve kötü olan CAPD hasta gruplarında sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası MUF değerleri.



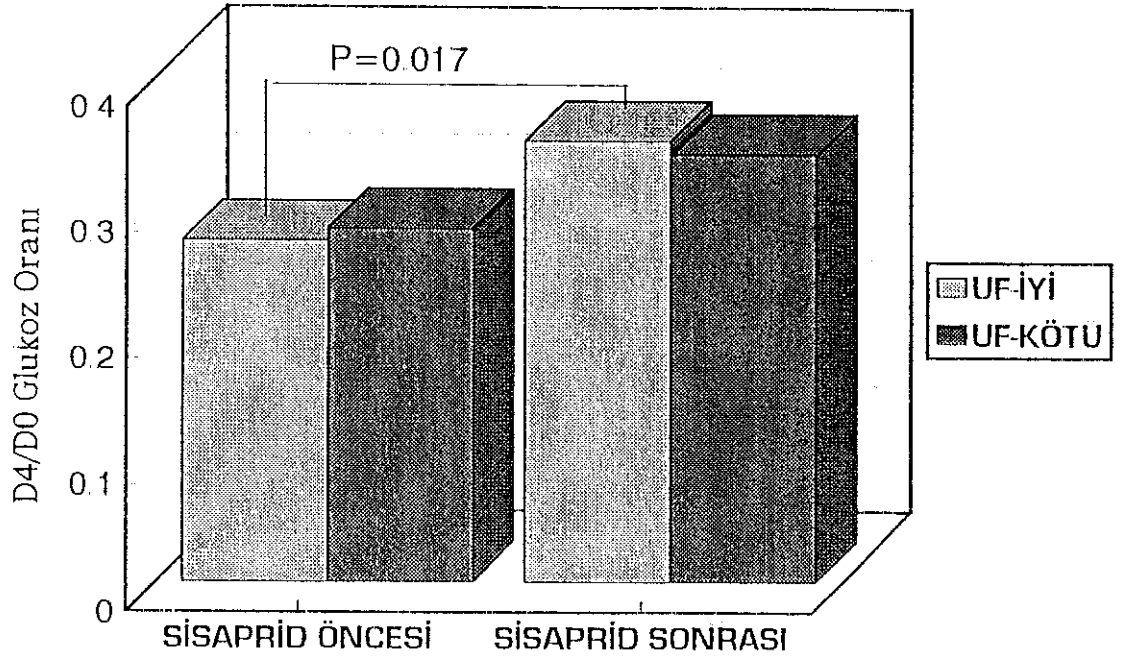
Şekil 5: Klinik olarak ultrafiltrasyonu iyi ve kötü olan CAPD hasta gruplarında sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası NUF değerleri.

DÖRDÜNCÜ SAAT DİYALİZATTAKİ KREATİNİNİN PLAZMA KREATİNİNE ORANI (D₄/P₄ Kr Oranı)



Şekil 6: Klinik olarak ultrafiltrasyonu iyi ve kötü olan CAPD hasta gruplarında sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası D₄/P₄ kreatinin oranları.

SIFIR VE DÖRDÜNCÜ SAAT DİYALİZATLARDAKİ
GLUKOZ ORANLARI(D4/DOG)



Şekil 7: Klinik olarak ultrafiltrasyonu iyi ve kötü olan CAPD hasta gruplarında sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası D_4/D_0 glukoz oranları.

TARTIŞMA

Periton boşluğunda lenfatik absorpsiyonu belirlemede ideal bir marker henüz saptanmamıştır. Bu amaçla kullanılan markerlar periton boşluğunda lokal olarak birikintiyede uğradığından makromoleküllerin absorpsiyonu olduğundan yüksek çıkarak yanılığa neden olmaktadır. Bu yanılığın 14 C-dextran⁴⁰, 131 I-albumin^{40,41} gibi radyoaktif metodlarda daha belirgin olabilir. Çünkü bu metodlarda kullanılan radyoaktif madde miktarı daha küçük miktarlarda olduğundan relatif olarak daha yüksek yanılığın yaratılır. İnsan ve rat albumini ile yapılan çalışmalarda peritoneal lenfatik absorpsiyonu belirlemek daha az yanılığa neden olabilir. Çünkü periton ve etrafındaki dokulardan lokal albumin sızıntısı olmaktadır⁴².

CAPD hastalarında otolog hemoglobinin marker olarak kullanımı molekül ağırlığı 68.000 Dalton ve biyoyararlılığı uygun aynı zamanda emniyetli olması nedeniyle sık olarak kullanılır^{40,43}. Bu nedenle bizde çalışmamızda marker olarak otolog hemoglobin kullanmayı uygun bulduk. Tek dezavantajı lokal olarak periton ve çevresindeki dokudan hemoglobinin sızıntısı nedeniyle lenfatik absorpsiyon hesaplanmasında yanılığa yol açması olabilir. Ancak kronik CAPD hastalarında diyalizatta eritrosit normal şartlarda çok az bulunmaktadır.

Ratlarda Neostigminle yapılan çalışmada, intraperitoneal verildiğinde lenfatik absorpsiyonu azaltarak net ultrafiltrasyonu arttırdığı, transkapiller ultrafiltrasyonda ise değişiklik olmadığı , solüt klirensinde ise az bir artış olduğu saptanmıştır⁷.

Fosfatidilkolin ve klorpromazin ile yapılan çalışmalarda ise ölçülmüş ultrafiltrasyon ve solüt klirensinde artış olduğu ve bu etkilerin intraperitoneal ozmotik basınçta veya periton permeabilitesinde değişiklik olmaksızın açığa çıktığı saptanmıştır^{44,45}. Bu ilaçların periton yüzey gerginliği ve mezoteldeki durağan sıvı filmlerini azaltarak su ve solüt transportunda artışa yol açtığına inanılmaktadır. Fosfatidilkolin ve klorpromazinin lenfatik absorpsiyon üzerine olan etkileri ise tam olarak bilinmemekle birlikte azalttığı düşünülmektedir.^{44,45}

Literatürde sisaprid'in periton boşluğu sıvı kinetiğine olan etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Sisaprid'in kolinerjik etkisiyle subdiafragmatik stomayı büzerek lenfatik absorpsiyonu azaltabileceğini ve dolayısıyla ölçülmüş ultrafiltrasyonu arttırabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık. Ancak sisaprid'in barsak hareketlerini artırıcı etkisiyle peritondaki durağan sıvı film tabakalarını daraltarak transkapiller ultrafiltrasyonu, dolayısıyla ölçülmüş ultrafiltrasyonu arttırması da mümkündür.

Çalışmaya alınan 20 CAPD hastası klinik olarak değerlendirildiğinde 14 hastada ultrafiltrasyonun yeterli, altısında ise yetersiz olduğu saptandı. Ultrafiltrasyonu yetersiz olan grupta lenfatik absorpsiyon, transkapiller ultrafiltrasyon, net ultrafiltrasyon, ölçülmüş ultrafiltrasyon, D_4/D_0 glukoz, D_4/P_4 kreatinin değerlerinde sisaprid tedavisi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen, transkapiller ultrafiltrasyon, net ultrafiltrasyon ve ölçülmüş ultrafiltrasyonda artış olduğu saptandı. Bu artışlar dört saatlik bir diyaliz uygulaması sonrası elde edilen değerlerdir. Hesaplamalar günlük veya birkaç gün olacak şekilde yapıldığında klinik olarak anlamlı ultrafiltrasyon artışı izlemek mümkün olabilir.

Ultrafiltrasyonu yeterli olan CAPD hasta grubunda sisaprid tedavisi sonrası lenfatik absorpsiyonda belirgin azalma olmuştur ($P=0.06$). Ancak transkapiller ultrafiltrasyonda da anlamlı olarak azalma ($P=0.03$) olduğundan net ultrafiltrasyonda artış saptanamamıştır. Bu hasta grubuna uygulanan peritoneal eşitleme testi ile D_4/D_0 glukoz oranında 0.27'den 0.35'e kadar artış olduğu görülmüştür ($P=0.01$). Sisaprid tedavisi sonrası glukoz konsantrasyon gradiyentindeki bu hızlı azalış, ilacın ultrafiltrasyonu arttırmada etkili olduğunu göstermektedir. D_4/P_4 kreatinin değerinde ise sisaprid tedavisi sonrası anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($P=0.29$).

Çalışmaya alınan 20 CAPD hastası uygulanan PET sonucuna göre değerlendirildiğinde, 12 hastada D_4/D_0 glukoz oranı standart PET şemsine göre

yüksek grup, yani ultrafiltrasyon açısından yetersiz, olarak saptandı. Bu hasta grubunda tedavi öncesi D_4/D_0 glukoz oranı 0.19 ± 0.04 iken tedavi sonrası 0.30 ± 0.01 oranına yükseldi ($P=0.004$). Yani ilacın ultrafiltrasyon azlığına neden olan aşırı glukoz emilimini bloke ettiği görüldü. Glukoz absorpsiyonu uygun olan diğer sekiz hastada ise D_4/D_0 glukoz oranı tedavi öncesi 0.39 ± 0.12 iken tedavi sonrası 0.42 ± 0.12 oldu ($P=0.4$).

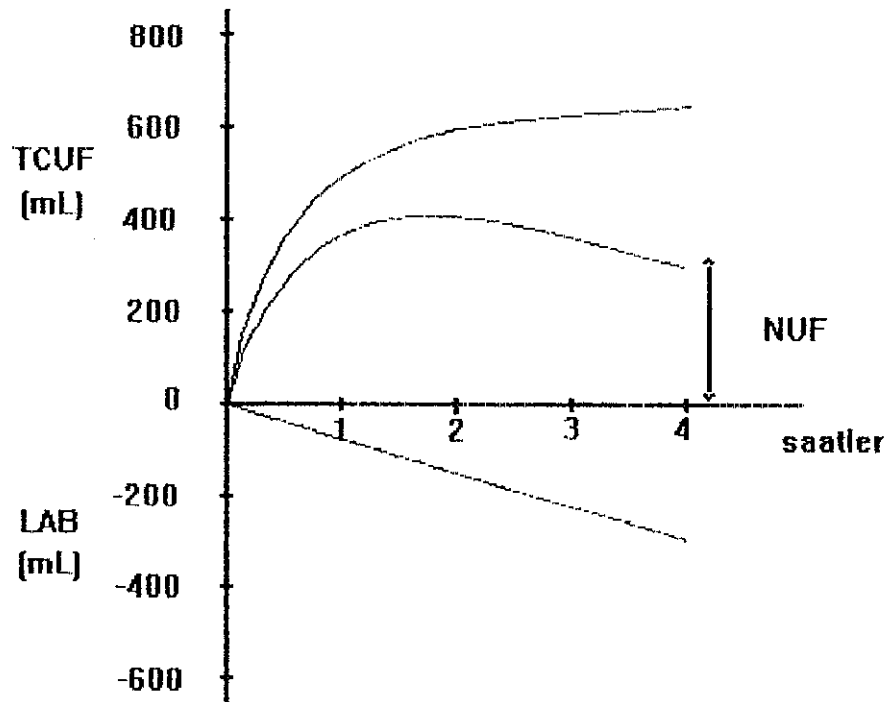
CAPD hastalarında iki litrelik % 2.5 dextroz dianeal diyaliz solüsyonu ile dört saatlik değişim yapıldığında kümülatif lenfatik absorpsiyonun 200-450 mL arasında değiştiği rapor edilmiştir⁴⁶. Hastanın postürü, intraabdominal basınç, peritonit ve ventilasyon değişikliği gibi durumlar lenfatik absorpsiyon oranına etki eden faktörlerdendir. Transkapiller ultrafiltrasyon büyük oranda her değişimin ilk saatinde olurken lenfatik absorpsiyon sürekli olup net ultrafiltrasyona olan etkisi uzun süreli değişimin olduğu CAPD de daha kısa süreli değişimlerin olduğu İPD (intermitan peritoneal diyaliz) ye göre daha büyük oranda olur. Bu nedenle lenfatik absorpsiyon, net ultrafiltrasyonu belirlemede CAPD hastalarında önem arz etmektedir (Şekil 8)

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada klinik olarak ultrafiltrasyonu yetersiz olan 6 hastalık grupta LAB değeri 430.3 mL, PET sonucuna göre ultrafiltrasyonu yetersiz olan 12 hastalık grupta ise 453.2 mL olup, literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olduğu saptandı^{47,48}. Ancak klinik olarak ultrafiltrasyonu yeterli olan 14 hastada LAB değeri

582.2 mL, PET sonucuna göre ise ultrafiltrasyonu yeterli olan sekiz hastada 661.8 mL olup yüksek deęerlerde olduğu saptandı.

Klinik ve PET sonucuna göre ultrafiltrasyonu yeterli olan grupta beş günlük sisaprid tedavisinin LAB değerini belirgin olarak azalttığı görüldü. Ultrafiltrasyon yetersizliği olan hasta gruplarında ise tedavi sonrası önemli bir değişikliğin olmadığı saptandı.

Sonuç olarak sisaprid, klinik ve PET sonuçlarına göre ultrafiltrasyonu yetersiz olan hasta gruplarında ultrafiltrasyonu arttırması amacıyla tedavi olarak verilebilir



Şekil 8: İki litrelik % 2.5 Dekstroz dializ solüsyonu kullanılan 18 CAPD hastasındaki kümülatif LAB, NUF ve kümülatif TCUF değerleri (Mactier RA: *Peritoneal dialysis studies; thesis University of Glasgow 1988*).

ÖZET

CAPD hastalarında ultrafiltrasyon kapasitesindeki yetersizlik klinikte karşımıza önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır¹⁻³. Net ultrafiltrasyonu belirlemede kümülatif net transkapiller ultrafiltrasyon ve lenfatik absorpsiyon arasındaki fark önemli rol oynamaktadır^{1,2,4,5}.

İntraperitoneal kolinerjik ilaçlar subdiafragmatik stomatayı büzerek lenfatik absorpsiyonu azaltırlar^{7,10}. Neticede net ultrafiltrasyon ve solüt klirensinde artış olur⁷. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada kolinerjik etkisi olduğu bilinen sisaprid klinik olarak ultrafiltrasyonu yeterli olan 14 CAPD hastası ve ultrafiltrasyonu yetersiz olan 6 CAPD hastasına beş gün süreyle günde üç kez 10 mg oral olarak verildi.

Ultrafiltrasyonu yeterli olan grupta sisaprid tedavisi sonrası lenfatik absorpsiyonda belirgin azalış (P=0.06), ancak net transkapiller ultrafiltrasyonda da anlamlı azalış (P=0.03) olduğundan net ultrafiltrasyonda artış saptanamadı (P=0.06). Solüt klirensinde (D_4/P_4 kreatinin) ise belirgin değişiklik olmaz iken (P=0.29), D_4/D_0 glukoz oranında belirgin artış (P=0.01) saptandı.

Ultrafiltrasyonu yetersiz olan grupta sisaprid tedavisi sonrası lenfatik absorpsiyon (P=0.8), net transkapiller ultrafiltrasyon (P=0.6), net ultrafiltrasyon (P=0.2), D_4/D_0

glukoz ($P=0.5$) ve D_4/P_4 kreatinin oranlarında ($P=0.2$) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmazken net ultrafiltrasyon ve ölçülmüş ultrafiltrasyonda artış saptandı.

Çalışmaya alınan 20 CAPD hastası uygulanan PET sonucuna göre değerlendirildiğinde 12 hastada ultrafiltrasyon yetersiz, 8 hastada ise yeterli olarak saptandı. Ultrafiltrasyonu yetersiz olan grubun tedavi öncesi D_4/D_0 glukoz oranı $0.19+0.04$ iken tedavi sonrası $0.30+0.01$ oranına yükseldi ($P=0.004$). Yani ultrafiltrasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı. Ultrafiltrasyonu yeterli olan diğer 8 hastada ise D_4/D_0 glukoz oranı tedavi öncesi $0.39+0.12$ iken tedavi sonrası $0.42+0.12$ oldu ($P=0.4$).

Sonuç olarak sisaprid tedavisinin ultrafiltrasyonu yetersiz olan grupta ultrafiltrasyonu artırmak amacıyla kullanılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1 Faller B, Marichal JF: Loss of ultrafiltration in continuous ambulatory peritoneal dialysis, clinical data in: Gahl, Kessel, Nolph eds. *Advances in peritoneal Dialysis*, Amsterdam: Excerpta Medica 1981:227-32
- 2 Mactier Ra, Khanna R, Twardowski ZJ, Nolph Kd : Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in CAPD. *J Clin Invest* 1987;80:1311-6.
- 3 Slingeneyer A, Canaud B, Mion C: Permanent loss of ultrafiltration capacity of the peritoneum in long-term peritoneal dialysis. An epidemiological study. *Nephron* 1983;33:133-8
- 4 Mactier Ra, Khanna R, Twardowski ZJ, Nolph KD: Ultrafiltration failure in CAPD due to excessive peritoneal cavity lymphatic absorption. *Am J Kidney Dis* 1985;10:461.
- 5 Mactier Ra, Khanna R, Twardowski ZJ, Nolph KD: Role of peritoneal cavity lymphatic absorption in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1987;32:165-72.
- 6 Slingemeyer A, Canaud B, Mion C: Permanent loss of ultrafiltration capacity of the peritoneum in long-term peritoneal dialysis. as epidemiological study. *Nephron* 1983;33:133-8.
- 7 Mactier RA, Khanna R, Moore H, Twardowski ZJ, Nolph KD : Pharmacological reduction of lymphatic absorption from the peritoneal cavity increases net

- ultrafiltration and solute clearances in peritoneal dialysis *Nephron* 1988;50:229-32
8. Morris B: The effect of diaphragmatic movement on the absorption of protein and of red cells from the peritoneal cavity. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1953;31:239-46
 9. Higgins GM, Bain CG: The absorption and transference of particulate matter by the great omentum *Surgery Gynec Obstet* 1930;50:851-60
 10. F F Ersoy, R Khanna, H Moore: Effect of phosphatidylcholine on peritoneal fluid kinetics and intraperitoneal hydrostatic pressure. *Perit Dial Int* 1992;12:2.
 11. Tsilibary EC, Wissig SL: Lymphatic absorption from the peritoneal cavity: Regulation of patency of mesothelial stomata. *Microvascular Res* 1983;25:22-9
 12. Fielding HE, Langley PE: A simple method of for measurement of haemoglobin in serum and urine. *Am J Clin Pathol* 1958;30:528-9
 13. Dobbie JW: Ultrastructural similarities between mesothelium and type II pneumocytes and their relevance to phospholipid surfactant production by the peritoneum : in Khanna, Nolph, Prowant, Twardowski, Oreopoulos, *Advances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. 8 th Annu CAPD Conf Kansas City, February 1989, pp. 32-41*
 14. Gotliob L: Anatomy of the peritoneal membrane: in La Greca. Biasoli, Ronco, *Peritoneal Dialysis Wicthig, Milan 1982, pp. 17-30*

- 15 Gotliob L, Digenis GE, Rabinovich S, Medline A, Oreopoulos DG: Ultrastructure of normal rabbit mesentery. *Nephron* 1983;34:248-55
- 16 Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: *Physiol Rev* 1971;51:527-63
- 17 French JE, Florey HW, Morris B: The absorption of particles by the lymphatic of the diaphragm. *Q J L Exp Physiol* 1960;45:88.
- 18 Allen L, Weatherwood T: Role of fenestrated basement membrane in lymphatic absorption from the peritoneal cavity. *Am J Physiol* 1959;197:551
- 19 Leak LV, Rahil K: Permeability to the diaphragmatic mesothelium, the ultrastructural basis for stomata. *Am J Anat* 1978;151:557.
- 20 Courtice FC, Steinbeck AW: The lymphatic drainage of plasma from the peritoneal cavity of the cat. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1950;28:161.
- 21 Morris B: The effect of diaphragmatic movement on the absorption of red cells and protein from the peritoneal cavity. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1953;31:239
- 22 Zink J, Greenway CV: Control of ascites absorption in anesthetized cats. effects of intraperitoneal pressure, protein and furosemide diuresis. *Gastroenterology* 1977;73:1119.
- 23 Courtice FC, Steinbeck AW: The effects of lymphatic obstruction and of posture on the absorption of protein from the peritoneal cavity. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1951;29:451.
- 24 Levine S: Post-inflammatory increase of absorption from peritoneal cavity into lymph nodes: Particulate and oily inocula. *Exp Molec Path* 1985;43:124.

25. Gotloib L, Shustack A: Ultrastructural morphology of the peritoneum: new findings and speculations on transfer of solutes and water during peritoneal dialysis *Periton Dial Bull* 1987;7:119-29.
26. Tenckhoff H, Ward G, Boen ST: The influence of dialysate volume and flow rate on peritoneal clearance *Proc Eur Dial Transplant Ass* 1965;2: 113-7.
27. McGary TJ, Nolph KD, Rubin J: In vitro simulations of peritoneal dialysis: a technique for demonstrating limitations on solute clearances due to stagnant fluid films and poor mixing *J Lab Clin Med* 1980;96:148-57
28. Mactier RA, Khanna R, Twardowski ZJ, Moore H, Nolph KD: Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in CAPD. *J Clin Invest* 1987;80:1311.
29. Nolph KD, Mactier RA, Khanna R, Twardowski ZJ: Ultrafiltration kinetics of peritoneal dialysis in the rat: role of lymphatics. *Kidney Int* 1987;31:253A
30. Miller JH, Gibstein R, Margules R, Swartz M, Rubini ME : Automated peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Internal Organs* 1966;12:98-105
31. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP: Peritoneal equilibration test *Periton Dial Bull* 1987;7:138-47
32. Yoffey JM, Courtice FC: Lymphatics, lymph and the lymphomyeloid complex (Academic Press. New York 1970)

33. Guyton AC: The lymphatic system, interstitial fluid dynamics, edema, and pulmonary fluid ; in Guyton, Textbook of Medical Physiology; 6th ed (Saunders, Philadelphia 1981)
34. Olin I, Saldeen T: The lymphatic pathways from the peritoneal cavity: a lymphangiographic study in the rat *Cancer Res* 1964;24:1700.
35. Rubin H, Nolph KD, Joshua IG, Wiegman DL, Miller FN, Harris PD: Comparison of the effects of lactate and acetate on clinical peritoneal clearances. *Nephrol* 1979;12:145-7.
36. Hirszel P, Lasrich M, Maher JF: Augmentation of peritoneal mass transport by dopamine. Comparison with norepinephrine and evaluation of pharmacologic mechanisms. *J Lab Clin Med* 1979;94:747.
37. Breborowicz A, Sombolos K, Rodela H, Oreopoulos D: Mechanism of phosphatidylcholine action during dialysis *Perit Dial Bull* 1987;7:6-9.
38. Mactier RA, Khanna R, Nolph KD, Twardowski ZJ, Moore H: Neostigmine increases ultrafiltration and solute clearances in peritoneal dialysis by reducing lymphatic drainage *Perit Dial Bull* 1987;7:550
39. Maher JF, Hirszel P, Lasrich M: The effect of gastrointestinal hormones on transport by peritoneal dialysis *Kidney Int* 1979;16:130
40. De Paepe M, Belpaire F, Schelstraete K, Lameire N: Comparison of different volume markers in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1988;111:421-9.

41. Rippe B, Stelin G, Ahlmen J: Lymph flow from the peritoneal cavity in CAPD patients. *Frontiers in Peritoneal Dialysis* J F Maher, James F Winchester eds New York: Field Rich and Associates Inc 1986: pp 24-30.
42. Flessner MF, Parker RJ, Sieber SM: Peritoneal lymphatic uptake of fibrinogen and erythrocytes in the rat. *Am J Physiol* 1983;244:H89-H96
43. Krediet RT, Arisz L: Fluid and solute transport across the peritoneum during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Peritoneal Dial Int* 1989;9:15-23
44. Di Paolo N, Buoncristiani U, Capotondo L, Gaggiotti E, De Mia M, Rossi P, Sansoni E, Bernini M: Phosphatidylcholine and peritoneal transport during peritoneal dialysis. *Nephron* 1986;4:365-70.
45. Indraprasit S, Sookriwongse C: Effect of chlopromazine on peritoneal clearances. *Nephron* 1985;40:341-3.
46. Twardowski Z, Janicka L: Three exchanges with a 2.5 litre volume for continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981;20:281-4
47. Mactier RA, Khanna R, Twardowski Z, Moore H, Nolph KD: Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearances in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Invest* 1987;80:1311-6.
48. McCallum RW, Prakash C, Richards DMC, Goa KL: Cisapride. *Drugs* 1988;36:652-81.