

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

**İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ
OLAN HASTALARDA TROMBOSİT
FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ DANIŞMANI

KLİNİK ŞEFİ DOÇ. DR. MUSTAFA BAK

DR. FUNDA TAYFUN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

**İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ
OLAN HASTALARDA TROMBOSİT
FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ DANIŞMANI

KLİNİK ŞEFİ DOÇ. DR. MUSTAFA BAK

DR. FUNDA TAYFUN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

ÖNSÖZ

Asistanlık sürecinin başına tekrar döner misin diye sorarsanız asla derim, ama uzmanlığımı bu kurumdan aldığım için pişman mısın diye sorarsanız bu soruya da cevabım asla olur. Çok zorlu bir süreci tamamlaya yakın bu yazının da vesile olması ile değer verdiğim, sıkıntılarımı açtığım, coşkularımı sonuna dek paylaştığım dostlarımla hepsine teşekkür etmek istiyorum. Değerli hocam Mustafa Bak, hayat hakkındaki yorumlarınız benim için hep çok değerli oldu, sizi tanımamın benim için bir şans olduğunu düşünüyorum, sıkıntılarımı paylaştığınız her an için teşekkür ederim. Sevgili Ertan Kayserili, bende sizin kadar sevilip saygı duyulan biri olmayı başarmayı umuyorum. Sevgili Canan Hocam, hayatta hep sizin kadar iyimser kalabilmeyi ve Füsün Hocam birlikte çalıştığım insanlara sizin kadar anaç olabilmeyi becerebilirim inşallah. Deniz Tırak, hayatımda sensiz çok şey eksik olurdu. Gültaç Hurşitoğlu ve Gülcihan Demir, az kahrımı çekmediniz, iyi ki yollarımız kesişti. Ve tüm arkadaşlarım destekleriniz için sonsuz teşekkürler.

Uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde yetişmemde katkıları bulunan hastane başhekimisi Sayın Doç. Dr. Vedide Tavlı 'ya, tüm klinik Şeflerime, tüm şef yardımcılara, başasistanlara, uzmanlara, birlikte çalıştığımız asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelere ve diğer tüm hastane çalışanlarına da teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini aldığım; Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Mustafa Bak'a, Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Canan Vergin'e, Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Füsün Atlıhan'a, Sayın Doç. Dr. Erkin Serdaroğlu'na, Sayın Doç. Dr. Ferah Genel'e ve yine tez çalışmamda büyük katkıları olan Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına -özellikle Murat Bey'e-, Diyaliz Ünitesi ve Nefroloji polikliniği çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında beni yalnız bırakmayan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini ve sevgilerini her an hissettiğim kıymetli aileme ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Funda TAYFUN

İzmir-2009

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	2-3
GİRİŞ ve AMAÇ	4-6
GENEL BİLGİLER	7-69
MATERYAL-METHOD	70-75
BULGULAR	76-100
SONUÇLAR	101-109
TARTIŞMA	110- 120
ÖZET	121-125
KAYNAKLAR	126-137

KISALTMALAR

ADP: Adenozin difosfat

ATPaz: Adenozin trifosfataz

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

vWF: von Willebrand

vWF Ag: von Willebrand Antijeni

PGI2: Prostoglandin I2

GP IIb/IIIa: Glikoprotein IIb/IIIa

GP Ib/IX: Glikoprotein Ib/IX

TF3: Trombosit faktör III

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

HD: Hemodiyaliz

PD: heriton diyalizi

SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi

Kt/V üre: Fraksiyonel üre klirensi

CrCl: Kreatinin klirensi

PTH: Parathormon

Hct: Hemotokrit

KZ: Kanama zamanında

BUN: Kan üre nitrojeni

PZ: Protrombin zamanı

APTZ: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

NSAI: Non steroid antiinflamatuvar ilaç

DDAVP: Desmopresin asetat

SSRI: Serotonin geri alım inhibitörü

rHuEpo: Rekombinant human eritropoetin

BFU-MK: Megakaryosit progenitörleri erken megakaryositik kök hücre

CFU-MK: Koloni oluşturan birim megakaryositler

IL: İnterlökin

LIF: Lösemi inhibe edici faktör

SCF: Stem hücre faktörünün

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

TPO: Trombopoetin

PIP2: Fosfotidil inozitol 4,5-bifosfat'ı

IP3: İnozitol trifosfat

DAG: Diaçil gliserol

PKC: Protein kinaz C

TxA2: tromboksan A2'ye

PAF: Platelet activating factor

MPV: Ortalama trombosit hacmi

PFA-100: Platelet Fonksiyon Analizatorü

CT: Closure time

Col/EPI: Kollajen/Epinefrin

Col/ADP: Kollajen/Adenozin difosfat

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda üremiden dolayı kanamaya eğilim artmıştır. Üremik hastalarda hemostaz bozukluk insidansı % 40- 60'tır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kanama, üreminin bir komplikasyonudur (39,42). Üremi gastrointestinal sistem mukozasında da etkilenmeye yol açarak kanamaya eğilim yaratır. Klinik olarak kanama en sık; purpura, ekimoz, menoraji ve gizli veya açık gastrointestinal sistem kanaması şeklindedir. Bu hastalarda rutin diyaliz kullanımı öncesi retroperitoneal, subdural hematoma, hemartroz ve pleural- perikardiyal efüzyon gibi ciddi ve tekrarlayıcı kanamalar olmaktadır. Günümüzde diyaliz programlarının rutin kullanımı nedeniyle ağır major kanamalara rastlanılmaz. Cerrahi girişim ve major travma sırasında meydana gelen kanamalar üremik hastalardaki en ciddi hemorajik problemlerdir. Bununla beraber ciltte yüzeysel ve mukozal kanamalar da çok nadir değildir.

Bu bozukluğun nedeni; trombositlerde, damar duvarında ve bunlarla birlikte olan plazma koagülan proteinlerindeki kalitatif ve kantitatif bozukluk olmasına rağmen; üremide kanamaya eğilimin artması net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Kantitatif bozukluk üremili hastaların % 16-53'ünde görülür. Periferik yıkımın artmasından kaynaklanan bir trombositopenidir bu. Kalitatif trombosit fonksiyonunun nedeni ise; trombositin tromboksan sentezinin azalması, kanda toksik maddelerin artmasıdır. Guanidosüksinik asit, fenol, fenoleik asit, üre, kreatin, paratiroid hormon gibi üremik toksinlerin bir kısmı diyalizle uzaklaştırılabilirler de bir kısmını bu tedavi ile temizlemek mümkün olmaz. Bu toksik maddelerin trombosit adezyon, agregasyonunu ve trombosit salınımını azalttığı ileri sürülür. Ancak hangilerinin bunu kesin olarak yaptığı bilinmemektedir. Ayrıca bu hastalarda trombositlerin içindeki ADP, ATPaz ve serotonin düzeyleri düşerek cAMP artar. Sonraki tromboksan A2 sentezinde ve fibrinojen yüzey reseptörü olan glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) 'nın yüzeye ekspresyonunda azalmaya sebep olur. Bazı çalışmalarda trombosit

yüzeyindeki von Willebrand faktörün bağlandığı glikoprotein Ib reseptörünün defektif olduğu gösterilmiştir. vWF damar duvarına bağlanmasında ise belirgin bir bozukluk gözlenmemiştir. Bu hastalarda normale göre artmış vWF Ag düzeylerinin saptanmasına ve vWF multimerik yapısının normal olmasına rağmen ristosetin kofaktör aktivitesi düşüktür. Üremili hastalarda vasküler endotel tarafından da salınan PGI₂ yapımı artar. Bu artış; hastalarda vazodilatasyon ve trombosit fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak kanamaya eğilime katkıda bulunur. Pıhtılaşma faktörlerinde de bazı değişiklikler meydana gelir. Faktör IX, XI, ve XII gibi düşük molekül ağırlıklı olanların idrarla kaybı dolayısıyla plazma seviyeleri azalır. Faktör II, V, VII, VII ve XIII'ün hepatik yapımı ise hipoalbuminemiye sekonder olarak artar. Bu artış hipoalbuminemiye koreledir. Guanidosüksinic asid ve phenoleic asid ile yapılan invitro çalışmalarda bu maddelerin trombosit faktör III (TF₃) düzeyini azaltarak, ADP ve epinefrinin indüklediği trombosit agregasyonunu azalttığı belirlenmiştir. Serum kalsiyum seviyesinde ki düşüklük pıhtılaşma kaskadını bozarak kanamaya eğilimi artırır. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda trombosit kitlesi (sayı ve hacim) azalmıştır. Bu da kanama zamanında uzamaya neden olmaktadır. Bu hastalarda ki anemi de kanamaya eğilimi artıran önemli bir faktördür ve etkisi esas olarak primer hemostaza yönelik olup; kan akımı içindeki hemodinamik etkileriyle trombositler ile damar duvarı arasında ki karşılıklı etkileşimi olumsuz yönde etkiler.

Çoğunluğu plazmadaki toksinlere bağlı olan trombositlerin fonksiyonları diyalizle bir miktar düzelir. Bu hastalık grubunda kanamaya eğilimi saptamak riskli hastaya yaklaşımda ve tedavide ilerlemeyi sağlar.

Trombositlerin adezyon, agregasyon, sekresyon ve koagülasyon sistemini aktive etmek gibi görevleri vardır. Trombositlerin sayı ve işlevlerindeki değişiklikler kanama veya tromboemboli gibi ciddi klinik sonuçlara neden olur. İn vivo ortamda kanın subendotelyal dokuya temasına neden olan bir damar zedelenmesi olduğunda trombositler diğer hücreler ve

ekstasellüler matiks moleküllerine (immobilize vWF, kollojen, laminin, fibronektin) yapışırlar (adezyon). Adezyonu takiben trombositler subendotelyal matiks üzerinde birçok yeni reseptör substrat bağlanması ile sıkı birşekilde yayılırlar. Kollojen, ADP, epinefrin, trombin gibi herhangi bir agonist trombosit yüzeyindeki reseptörüne yapıştığı zaman hücrede belirgin biyokimyasal değişikliklere neden olur. Şekil değişiminin ve trombosit aktivasyonunun neticesinde GPIIb/IIIa reseptöründe meydana gelen konfügurasyon değişikliğinin avantajıyla trombositler bu reseptörün ligandı olan fibrinojeni bağlamak suretiyle kümeleşirler (agregasyon). Agregasyonun ilk aşaması tersinebilirken yoğun ve granül içerikleri salınması (sekresyonu) ile granüllerin yapısındaki agonistlerinde katkısı ile agregasyon tersinemez hale gelir. Son olarak retraksiyon fazında pıhtı büzüşerek yara dudaklarını birbirine yaklaştırır. Bu süreçte trombosit aktin iskeletinin görev yaptığı ve integrin GPIIb/IIIa 'nın düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir. Trombosit aktivasyonunu başlatan güçlü agonistler (kollojen, trombin) agregasyonun engellendiği şartlarda dahi (glanzman trombastenisi gibi) granül sekresyonunu uyarabilirler. Zayıf agonistler (ADP, epinefrin) ise tek başına granül sekresyonunu uyaramaz; ancak agregasyonu uyarabilirler. Agregasyon neticesinde sekresyon olur. Trombosit agregasyonu enerji gerektiren bir süreçtir. Gerçekleşmesi için intakt trombositler dışında trombosit agonisti (trombin, tromboksan A2, epinefrin, platelet aktivatör faktör, vazopressin, ADP, kollojen), divalan katyonlar(kalsiyum ve magnezyum) ve fibrinojen gereklidir. Agonistler fibrinojen reseptörünü indüklemekte, fibrinojen ile GPIIb/IIIa 'nın bağlanabilmesi için kalsiyum gerekmektedir. Fibrinojenin komşu iki trombositin GPIIb/IIIa reseptörleri arasında köprü oluşturmak suretiyle trombosit agregasyonunu oluşturduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada son dönem böbrek yetmezlikli kronik diyaliz tedavisi almakta olan ve evre III-IV böbrek yetersizliği olan hastalarda trombosit fonksiyonlarının flow sitometri ve PFA-100 yöntemiyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

2.1.1 Tanım

Kronik böbrek yetmezliği (KBY); böbrekle ilgili veya böbrek dışı nedene bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşsüz bir şekilde kaybolması sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), zamanla azalır ve bu azalma altta yatan nedene göre farklılık gösterir. GFR değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici kayıp oluşur. Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyonunun azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir hastada; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulguları, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, bant keratopati ve konjktival değişiklikler, nöropati, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silindirler ve radyolojik incelemede, böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesi kronik hastalık göstergeleridir.(1)

Diyaliz, kanda birikime uğrayan metabolik yıkım ürünlerinin ve sıvı fazlasının yarı geçirgen bir membran ve dengeli diyaliz solüsyonları yardımıyla vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. Günümüzde kullanılan diyaliz yöntemleri, hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) olup birbirlerine üstünlükleri tartışmalıdır. Tüm dünyada hastaların yaklaşık% 80'ni HD, % 20'si ise PD programı ile izlenmektedir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) en çok uygulanan kronik periton diyaliz yöntemidir.

2.1.2 İnsidans ve Prevalans

Dünyanın bazı bölgelerinde renal replasman tedavisi modaliteleri hakkında epidemiyolojik veri toplayan kuruluşlar vardır. Bunların en kapsamlıları 1970'lerden beri

Avrupa’da European Dialysis and Transplant Association (EDTA), 1988’ den bu yana Amerika Birleşik devletlerinde United States Renal Data System (USRDS)’dir (2). USDRS 1999 veri raporlarına göre 20 yaşındaki tüm hastalar pediatrik hasta olarak kabul edilmiştir. Hem pediatrik hem erişkin popülasyonda KBY insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Pediatrik hastalarda yaş ve cinsiyet ile olan insidans oranlarında çeşitlilik söz konusudur. Tedavi edilmiş vaka insidansında erkekler kızlardan fazladır. Bunun obstruktif üropati, renal displazi, Prune Belly Sendromu gibi konjenital anomalilerin erkek çocuklarda daha fazla görülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (3-4).

İnsidans ülkelerin gelişmişliğine bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak Batı Avrupa Ülkelerinde, milyon kişi başına 3-6 çocukta KBY geliştiği kabul edilmektedir(5). USRDS ’nin verilerine göre 1989-1991 arasında insidans 12/ milyon kişi iken 1995-1997 yılları arasında bu sayı 15/ milyon olarak bildirilmiştir. Prevalansı ise 70/ milyon kişi olarak saptanmıştır. 1990 yılında Ege Bölgesi’nde yapılan bir çalışmada insidans 13/ milyon kişi saptanmıştır.

2.1.3 Etyoloji

KBY; konjenital, akkiz, herediter veya metabolik böbrek hastalıkları gibi pek çok nedenle gelişebilir. KBY’nin beş yaş altında geliştiği olgularda nedenler genellikle renal hipoplazi, displazi, obstruktif üropati gibi konjenital anomalilerdir. Beş yaşından sonra ise sıklıkla akkiz (değişik formlarda glomerülonefritler), herediter hastalıklar (familial juvenil nefronofitizi, Alport sendromu) ve metabolik hastalıklarla (sistinozis, hiperoksalüri) birlikte kalıtsal hastalıklar (polikistik böbrek hastalığı) çocukluk çağlarında KBY ile ortaya çıkabilirler (6). Pediatrik son dönem böbrek hastalığı etyolojisi erişkin SDBY nedenlerinden farklılık gösterir. USRDS 1993-1997 verilerine göre çocuklarda SDBY’ne neden olan en geniş hastalık grubu % 30 oranla primer glomerülonefritlerdir (GN). Primer ve sekonder GN’ne neden olan hastalıklar içinde en çok %26 oranla fokal segmental glomeruloskleroz

hastalığı karşımıza çıkmaktadır. Bunu %26 oranla kistik, herediter, konjenital hastalıklar izler. Ardından %9,2 ile vezikoüreteral reflü (VUR), %9 ile intersitisyel nefrit, %9 kollagen vasküler bozukluklar gelir. Diğer hastalık nedenleri arasında hipertansiyon, diyabet, polikistik böbrek hastalığı ve AIDS nefropatisi vardır. Hipertansiyon tüm pediatrik hastaların %4,5 'inde görülürken bu erişkinlerde 20-64 yaş arası %19, 65 yaş üzerinde ise %31 'dir. Pediatrik popülasyonda diyabet SDBY'nin çok nadir bir nedenidir. Ve primer SDBY nedenlerinin %2'den azını oluşturur. AIDS nefropatisi %0,04'lük kısmını oluşturmaktadır(3) (tablo 1).

Türkiye'de Türk Nefroloji Derneği'nin (TND) 2002 yılı verilerine göre SDBY hastalarının etyolojik dağılımında en sık %44 oranla ürolojik nedenler varken, 2. Sırayı %31 ile kronik glomerüler hastalık almaktadır. 2003 verilerine göre ise ürolojik nedenler %48,3'e yükselirken, glomerüler hastalık %26,6 'ya düşmüştür(7) (tablo2). Türk Peritoneal Diyaliz Çalışma Grubu (TUPEPD) tarafından 1989-2002 yılları arasında 12 merkezden gönderilen ve 518 çocuk ile yapılan araştırmada hastaların %38' inde VUR, %22' sinde primer GN, %6,8' inde kistik renal hastalık, % 6,1' inde herediter-metabolik hastalık, %4,3'ünde renal hipoplazi-displazi saptanmıştır. %11,8' inde neden bulunamazken %1,2' si sınıflandırılmamıştır(8) (tablo 3). Türkiye 2006 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi raporlarına göre 2006 yılında ilk defa renal replasman tedavisi başlanmış pediatrik hastaların etyolojisinde ilk sırada %23,6 oranla VUR ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu yer almaktadır. Bunu takiben %15,3 primer GN, %8,3 VUR dışı doğumsal ürolojik hastalıklar, %6,9 renal hipoplazi/displazi, %6,9 AA tipi amiloidoz, %5,6 mesane disfonksiyonları, %4,2 taş hastalığı saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 1. Pediatrik SDBY hastalarında etyolojik nedenlerin bölgelere göre karşılaştırılması

Etyoloji	USRDS (93-97) %	Fransa%	TUPE %	Ege Bölgesi %
VUR		5	18,1	29,1
Primer glomerulonefritler	29,8	26,4	22,4	17,8
Renal hipoplazi displazi	8,9	13,3	2,8	-
Pyelonefrit/üriner malformasyon	9,1	19,6	8,8	57,7
• PUV	6,7	-	6,0	-
• Nörojenik mesane		-	4,5	-
Hereditör Hastalıklar	26,0	25,3	14,4	3,5
• Nefronofitizi	1,1	14,3	2,1	0,6
• Alport sendromu	2,7	3	1,2	2,9
• Diğer	7,0	8,5	11,1	-
Kollajenozlar	8,9	9,4	8,8	4,7
• HSV	0,8	5,1	1,2	0,6
• SLE	4,6	0,3	1,9	-
• PAN	-	0,2	1,2	-
• HÜS	2,0	3,8	1,2	1,8
• Amiloidoz	-	-	3,3	2,3
Tümör	0,7	1,0	-	-
Tubulointersistiyel nefritler	2,0	-	2,5	-
Sınıflandırılmayan	3,8	1,5	2,3	8,4
Nedeni bilinmeyen	7,1	2,8	11,3	7,7

Tablo 2.Ülkemizde 2002 ve 2003 yılında yeni saptanan pediatrik SDBY olgularının etyolojik dağılımı

ETYOLOJİ	HASTA YÜZDESİ(%)	
	2002 yılı	2003 yılı
Ürolojik nedneler(VUR,taş,obstruksiyon)	44	48,3
Kronik glomerüler hastalık	31	26,6
Diğerleri(nedneni belli)	13	13,6
Nedeni belli olamayanlar	6	11,4
Kistik böbrek hastalığı	4	-
Kronik intersistiyel nefrit	1	-
Hipertansiyon	1	-

Tablo 3.Ülkemizde 2002 yılı sonu itibariyle renal replasman tedavisi alan pediatrik SDBY olgularının etyolojik dağılımı

ETYOLOJİ	HASTA YÜZDESİ(%)
Ürolojik nedneler(VUR,taş,obstruksiyon)	41
Kronik glomerüler hastalık	22
Diğerleri(nedneni belli)	18
Nednei belli olamayanlar	11
Kistik böbrek hastalığı	4
Kronik intersistiyel nefrit	3
Hipertansiyon	1

Tablo 4.2006 Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi verileri

ETYOLOJİ	HASTA YÜZDESİ
VUR ve Tekrarlayan İYE	23.6
Primer glomerülonefritler	15.3
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	8.3
Renal hipoplazi/displazi	6.9
AA Amiloidoz	6.9
Nörojenik /nonnörojenik mesane	5.6
Sekonder glomerulonefritler	4.2
Taş hastalığı	4.2
Bilinen diğer nedenler	17.4
Bilinmeyen nedenler	7.6

2.1.4. Patogenez

Konik böbrek yetmezliğindeki temel patoloji ilerleyen nefron kaybı ve böbrek fonksiyonlarının kalan nefronlarca yürütülmeye çalışılmasıdır. Böbrek fonksiyonlarındaki yetersizlik; kalan sağlam nefronlardaki adaptif değişikliklerle (Intact Nefron Teorisi) geciktirilir(9). Böbrek yetmezliğine neden olan etkenler ortadan kaldırılsa bile glomerüllerdeki azalma ilerleyici karakter gösterir ve bu ilerleyicilik önlenemez(9). Glomerüler hipertrofi ve glomerüloskleroza yol açan glomerül kapiller hipertansiyon ilerleyen böbrek yetmezliğinin gelişiminde önemli faktörler olarak düşünülmektedir. Kompansatuar glomerül hipertrofi geri kalan nefronlarda her zaman tubuler hipertrofiyle ilişkilidir. Tubuler hipertrofi artmış enerji tüketimi ile bağlantılıdır. Hayvan modellerinde artmış enerji tüketiminin tubulointerstitiyel hasara yol açan reaktif oksijen metabolitlerinin artması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. KBY’de böbreğin bütün fonksiyonlarında (ultrafiltrasyon, sekresyon, resorbsiyon ve endokrin) değişik derecede ilerleyici azalma oluşur. İdrarla atılan birçok metabolit organizmada birikmeye başlar. Üremik toksin adı verilen bu toksinlerden

özellikle küçük ve orta molekül ağırlıklı olanlar üremik toksisiteden sorumlu tutulmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5.Böbrek yetmezliğinde biriken bazı solütler ve molekül ağırlıkları(MA, dalton)

Üre	60	Kreatinin	113
Psödoüridin	244	Metilguanidin	73
Guanidosüksinik asit	175	İndoksil sülfat	251
Myoinozitol	180	Hippurik asit	179
O-O Hippurik asit	195	P-OH Hippurik asit	195
Fenilasetilglutamin	264	Peptitler	değişik
Parathormon	9425	Beta-2 Mikroglobulin	11818
Spermin	202	Spermidin	145
Putressin	88	Ürik asit	168
Ksantin	152	Hipoksantin	136
Fenol	94	P-kresol	108
İndol-3 asetik asit	175	Fosfat	96
Oksalat	126	Askorbik asit	176
Dimetil arjinin	202	karboksi-meti-propil- furanpropionik asit	240

2.1.5. Patofizyoloji

Glomerül filtrasyon hızının(GFH), normalin yaklaşık %25'ine düşüncüye dek KBY'nin klinik bulgularının gelişmemesi, GFH'nin normalin %2-5'ine düşüncüye kadar yaşamın sürmesi kalan nefronların hastanın gereksinimlerini karşılamak için uyum gösterebildiklerini düşündürmektedir. Bu fonksiyonel değişikliklerin en yeterli açıklamasını Briker yapmıştır(10).

KBY'de böbrek hastalığı ne olursa olsun histolojik incelemede glomeruloskleroz, ekstrasellüler matriks artışı, periglomerüler ve intersisityel fibrozis, tubuler atrofi

gözlenir(11). Bu durum primer hastalıktan bağımsız olarak, ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol aldığını düşündürmektedir.

Değişik araştırmacılar tarafından ilerleyici böbrek hasarı; glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertansiyon, hızlanmış lokal arteriyoskleroz, hipertrofi ve büyüme faktörleriyle açıklanmaya çalışılmıştır. Günümüzde çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonların KBY sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (Tablo 6). Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerüler içi pıhtılaşma ve intersistiyel nefrit varlığı kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunan faktörlerdir.

Kronik böbrek yetmezliğinde temel patoloji ilerleyici nefron harabiyetine neden olan glomerül zedelenmesi diğer deyişle glomerulosklerozdur. Glomeruloskleroza gidiş üç evrede incelenebilir.

1. Hemodinamik stres: Bu evre kompensatuar hipertrofi, hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç artışı ile karakterizedir. Nefron harabiyetinde sağlam kalan nefronlarda kompensatris hipertrofi ile birlikte perfüzyon basıncı ve filtrasyonda artış görülür. İşlevsel böbrek adaptasyon kavramı,%75’lik renal doku kaybına rağmen GFR’de sadece %50 kadar azalma olmasını açıklamaktadır.
2. Hücre zedelenmesi: Bu evrede koruyucu faktörlerin azalmasına karşılık zararlı mediatörlerin artışı söz konusudur.
3. Glomerüler aterosiz ve mikrotrombüs: Zedelenmiş endotel ile etkileşen trombositler ve monositlerden salgılanan mediatörlerin etkisi ile oluşan mikrotrombüsler, kapiller yumağın fibrozisi ve hücresele proliferasyonu sonucu glomeruloskleroz gelişir (12).

2.1.6.Klinik

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yıllar içinde böbrek fonksiyonlarının kaybı ile serum düzeyleri yükselen azotlu maddeler ve diğer yıkım ürünlerinin toksik etkileri sonucu üremik sendrom denilen birçok belirti ve bulgu ortaya çıkar. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dk’ nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dk olunca üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar, 5-15 ml/dk ‘ya inince SDBY’nden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar(13).

Tablo 6. KBY sürecinde rol aldığı düşünölen peptidler

• Büyöme faktörleri -Transforming faktör-beta -Transforming faktör-alfa -platelet derived growth faktör -insölin like growth faktör-1 -Fibroblast growth factor • Sitokinler -İnterleukın-1 - İnterleukın-6 -tumor necrosis factor-alfa • Hormonlar -Angiotensin 11 -Atrial natriüretik peptid -Endotelin
--

Bütün klinik bulgular 4 bölümde incelenebilir:

1. Sıvı ve elektrolit bozukluğu
2. Toksik metabolitlerin birikimi
3. Renal hormonların eksikliği (eritropoetin, aktif D vitamini)
4. Endojen hormonlara son organ cevabında bozukluk (growth hormon)

Tablo 7. Üremik sendromda görülen klinik manifestasyonlar aşağıda görülmektedir (14)

Mental ve nörolojik bozukluklar

-Uyku bozukluğu	-Huzursuz bacak	-Flepping tremor
-Konsantrasyon bozuklukları	-Polinöropati	-İrritabilite, kramp
-Demans	-Konvülziyon	-Kas güçsüzlüğü
-Baş dönmesi, baş ağrısı	-Stupor koma	-Halsizlik
-Ayaklarda yanma	-Anksiyete	-Fasikülasyonlar

Kardiyovasküler sistem

-Hipertansiyon	-Diyastolik disfonksiyon	-Hipotansiyon
-Perikardit	-Ateroskleroz	-Ödem
-Kardiyomyopati	-Aritmi	-Damar kalsifikasyonları

Solunum sistemi

-Plörüt	-Üremik akciğer	-Akciğer ödemi
-Plevral effüzyon		

Gastrointestinal sistem

-Bulantı, kusma	-Gastrit	-Gastrointestinal ülser
-Pankreatit	-Stomatit	-Anoreksi
-Kabızlık, ishal	-Özafajit	-Parotit

Hemotolojik sistem

-Kanama zamanında uzama	-Hiperkoagülabilite	-Anemi
-------------------------	---------------------	--------

Kemik

-Osteodistrofi	-Hiperparatiroidi	- β 2-M Amiloidozis
-Kemik kırıkları	-Proksimal myopati	-Kas iskelet ağrıları
-Aseptik femur başı nekrozu	-Gut	-Psödogut

Endokrin sistem

-Amenore	-Lipid metabolizma bozuklukları	-Gelişme geriliği
-Libido azalması	-Anormal glukoz toleransı	-İnfertilite
-İmpotans	-Jinekomasti	-Galaktore

İmmün Sistem

-Enfeksiyonlara yatkınlık	-Antikor cevabında azalma	-Lenfosit ve makrofaj
-Kanser insidansında artış		fonksiyonlarında azalma

Cilt

-Kaşıntı	-Yara iyileşmesinde gecikme	-Kirli sarı cilt
-Solukluk	-Tırnak atrofisi	-Periferik doku nekroz ve
-Kalsifikasyonlar	-Deride kuruluk	ülserleri

Diğer bulgular

-Susama hissi	-Hipotermi	-Kilo kaybı
-Üremik koku		

2.1.7. Tanı

Kronik böbrek yetmezliğinin derecesini belirlemede en güvenilir yöntem glomerül filtrasyon hızının hesaplanmasıdır. Glomerül filtrasyon hızında meydana gelen ilerleyici ve dönüşümsüz azalma gelişmekte olan KBY'nin en önemli göstergesidir. KBY klinik açıdan asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir.

Glomerül filtrasyon hızının tayininde kullanılan en sık yöntem kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensi, belli bir süre (genellikle 24 saat) idrar toplayarak ve eş zamanlı plazma örneği alınarak hesaplanabilir.

$$\text{Kreatinin klirensi (CCr)} = \frac{\text{İdrar volümü (ml)} \times \text{İdrar Kreatinini (mmol/L)}}{\text{Plazma Kreatinin (mmol/L)} \times 1440 \times 1.73 / \text{m}^2}$$

Klinik uygulamalarda GFH pratik olarak boyun hasta kreatinine oranı hesaplanarak da saptanabilir.

$$\text{GFH} = \frac{\text{hasta boyu (cm)}}{\text{hasta plazma kreatinini}} \times k$$

Glomerüler filtrasyon hızına göre böbrek yetmezliği beş evreye ayrılarak incelenir(20)

Evre 1: Böbrek rezervinin azalma dönemidir (GFR ≥ 90). Endojen kreatinin kirensi ile belirlenebilen GFR düşüklüğü dışında KBY'nin klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur.

Evre 2: Hafif böbrek yetmezliği dönemidir (GFR:60-89).

Kan üre ve kreatinin konsantrasyonları normalin üst sınırındadır. Böbreğin ekskresyon, biosentetik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti ve/veya bulgu yoktur.

Evre 3:Orta düzeyde böbrek yetmezliği dönemi (GFR 30-59).

GFR'de düşmenin yanı sıra BUN, kreatinin değerlerinin normal değerleri aşması, idrar konsantrasyonunda düşme, noktüri, poliüri, polidipsi, hafif anemi ve halsizlik, hipertansiyon büyüme geriliği gibi KBY'nin erken belirtileri bulunur. Ancak dehidratasyon, hipovolemi, kalp yetmezliği, enfeksiyon, obstrüksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi araya giren reversibl faktörler hastayı hızla üremik tabloya sokar. Bu faktörler düzeltilirse hasta sıklıkla tekrar eski durumuna kavuşur.

Evre 4:Belirgin böbrek yetmezliği ve klinik üremi dönemi (GFR 15-29).

BUN ve kreatinin kalıcı olarak yükselmiş, ikinci dönemdeki semptomlar daha da belirginleşmiş, renal osteodistrofi bulguları, hiperfosfatemi, hipokalsemi ortaya çıkmış, ürik asit yükselmiştir. Normokrom normositer anemi bulunur. Hafif metabolik asidoz görülür. Özellikle gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik sistemlere ait bulgular hakim olmaya başlar.

Evre 5: Terminal üremi dönemi (GFR <15).

Değişiklikler şiddetlenmiş, idrar miktarı rölatif olarak azalmış, tüm organ ve sistemlere ait bulgular ortaya çıkmıştır. Terminal dönemde ortaya çıkan klinik sendrom, üremi olarak tanımlanır. Bu dönem konservatif tedavi ve diyet regülasyonun yetersiz kaldığı ömür boyu mutlak diyaliz desteğinin gerektiği dönemdir.

2.1.8. Tedavide genel prensipler

Kronik böbrek yetmezliğinin tedavisi konservatif tedavi ve renal replasman tedavisi olarak ikiye ayrılır(21)

Konservatif Tedavi: KBY sürecinde bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır(22).

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
2. Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversibl faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi
5. Altta yatan hastalığın tedavisi

Renal replasman tedavisi:

1. Hemodiyaliz

2. Periton diyalizi
3. Renal transplantasyon

2.2 SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ ve MORTALİTE

Diyaliz tedavisinin, metabolik yıkım ve sıvı fazlasının vücuttan uzaklaştırılması ile SDBY'li hastaların yaşam süresini anlamlı olarak uzatmasına karşın, bu hastalarda mortalite sağlıklı popülasyondan 10-15 kat yüksek olmaya devam etmektedir(13-14). Gerek hemodiyaliz gerekse periton diyalizi hastalarında mortalite nedenleri incelendiğinde, kardiyovasküler sebepler birinci sırada yer almaktadır. 1987-1990 yılları arasında Avrupa'da renal replasman tedavisi altında olan çocuk hastalarda, diyalizde olanların %51 ve transplant yapılanların %37'sinin mortalitesinde kardiyak nedenlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir(17). Diğer önemli mortalite nedenleri arasında enfeksiyonlar, malnütrisyon, gastrointestinal sistem kanamaları ve maligniteler sayılabilir(13-17).

Kronik diyaliz hastalarında yüksek mortalite oranından sorumlu faktörlerin saptanması ve bunları ortadan kaldıracak veya yavaşlatacak tedavi yaklaşımlarının uygulanması, mortalite ve morbiditenin azaltılmasına önemli katkı sağlayacaktır. Diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda ileri yaş, diyabetes mellitus gibi eşlik eden patolojilerin varlığı yetersiz küçük molekül ağırlıklı solüt klirensi, kötü beslenme durumu ve düşük serum albümin düzeyinin (18-23) yanısıra, özellikle sol ventrikül hipertrofisi olmak üzere kardiyovasküler patoloji varlığının da mortalitesinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (25-28-40).

2.3.PERİTON DİYALİZİ

2.3.1.Tanım

Periton diyalizi (PD) tüm dünyada sık kullanılan bir renal replasman tedavisidir. Dünyada yaklaşık 100.000 hasta tarafından kullanılmaktadır. Çocuklarda hemodiyalize oranla daha çok tercih edilmektedir. Periton diyalizi, sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran

vasıtasıyla su ve solütlerin transportu esasına dayalıdır. Bu kompartmanlar; peritoneal kapillerlerdeki kan ve periton boşluğundaki diyaliz solüsyonlarıdır. Periton zarı, periton boşluğunu sınırlayan seröz bir zardır. İç organları örten visseral periton, total periton yüzey alanının %80 'ni oluşturur, superior mezenterik arterden kan almakta ve venöz drenajı portal sistem yoluyla sağlanmaktadır. Buna karşılık PD 'de daha önemli olduğu düşünülen periyetal periton, karın boşluğunu ve duvarlarını örter, lomber, interkostal ve epigastrik arterlerden kan alır ve inferior vena kavaya drene olur. Periton ve periton boşluğunun ana lenfatik drenajı diafragmatik peritondaki açık ağızlara sağlanır ve sağ ana lenfatik duktusa drene olur (23). Bu lenfatiklerden periton içi partiküller, hücreler, kolloidler ve izoozmatik sıvılar absorbe edilir. Yaklaşık absorpsiyon hızı 0,5-1 ml/dk' dır. Periton zarı mikrovillusları olan ve ince, kaygan bir sıvı tabakası oluşturan tek tabakalı mezotel hücreleriyle kaplanmış, kollagen ve diğer lifleri, periton kapiller, lenfatikleri içeren intersistyumdan oluşur (24).

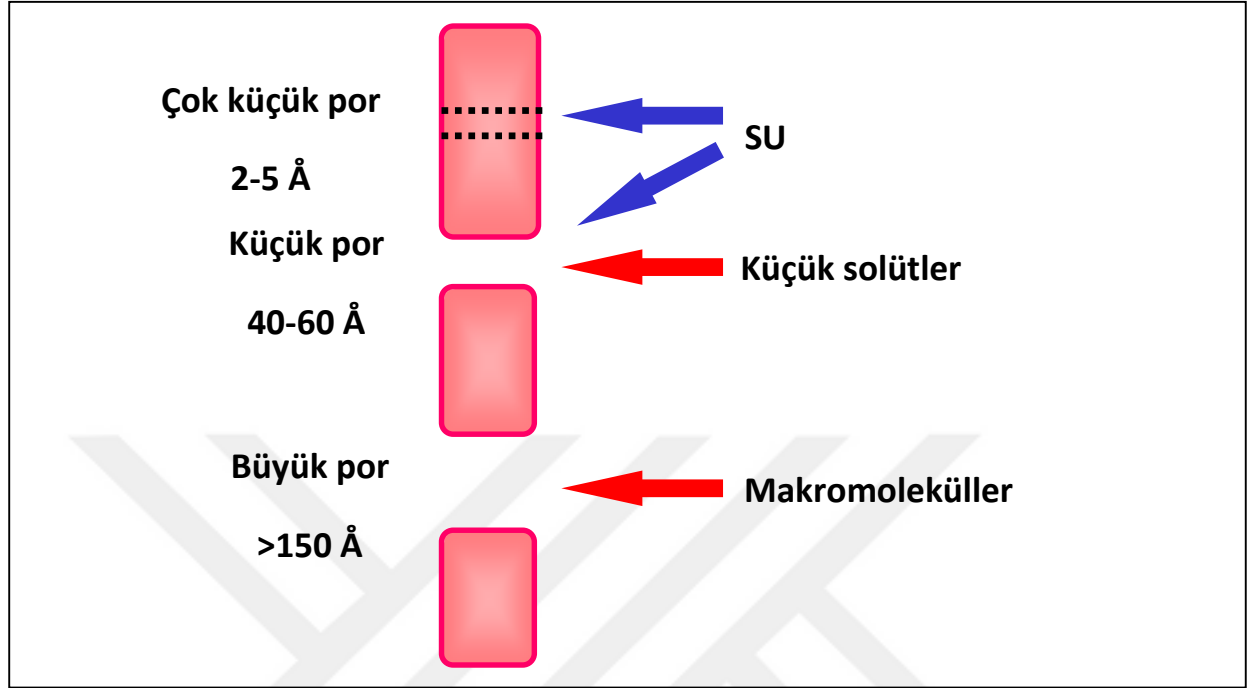
Transport için en önemli direnci kapiller endotel, endotel bazal membranı ve intersistyum oluşturur. Diyalizer olarak rol oynayan periton, farklı özellikte porlar içeren, heterojen ve yarı geçirgen bir membrandır. Rippe 'nin tanımladığı “üç por” modeline göre peritonda transportun farklı boyuttaki üç por aracılığıyla meydana geldiği gösterilmiştir (25).

-Küçük porlar: Peritondaki total por alanının yaklaşık %99'unu kaplayan 40-55 Å yarıçapındaki porlardır. Su ve suda eriyen maddelerin (üre, kreatinin, sodyum, potasyum vb.)transportu esas olarak bu porlardan olur, fakat proteinler için geçirgen değildir (24,25).

-Geniş porlar: Toplam porların yaklaşık %0.01'ini oluşturan 250 Å yarıçapındaki porlardır. Proteinler gibi makroproteinler ancak konveksiyon yoluyla bu porlardan geçerek taşınabilirler (24,25).

-Ultraporlar: 3-5 Å çapındaki küçük transsellüler porlardır, aquaporinler adı verilen membranlar arası proteinlerden oluşurlar. Bunlar solütleri geçirmeyip suyu geçirdiklerinden

suya spesifik kanallar oldukları ve eleme (sieving) işleminden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir (26).



Şekil 1. Peritoneal kapillerlerde solüt ve su transportunun gerçekleştiği porlar.

Total peritoneal kan akımının indirekt yöntemle dakikada 50-100 ml olduğu tahmin edilmektedir. Peritoneal kan akımını hemodiyalizde olduğu gibi kontrol etmek mümkün değildir. Periton diyalizinde diffüzyon, hemodiyalizin tersine kan akımından çok efektif peritoneal yüzey alanına ve diyalizata bağlıdır. Ancak düşük kardiyak debili durumlarda (hipotansiyon, kalp yetmezliği) periton diyalizinin yeterliliği azalır. Aynı peritoneal yüzey alanına sahip olan iki hastanın peritoneal vaskularizasyonu ve dolayısıyla efektif peritoneal yüzey alanı belirgin farklı olabilir. Periton diyalizi değişimleri sırasında sıvı ve solütlerin uzaklaştırılmasında; diffüzyon, ultrafiltrasyon ve lenfatik drenaj (absorbsiyon) rol oynamaktadır.

2.3.2. Periton diyaliz modelleri

PD, karın boşluğuna yerleştirilen silikon veya poliüratandan yapılan bir veya iki “Dacron” keçe içeren katater aracılığıyla yapılır. Periton diyalizinin değişim işleminin yapılma şekline, bekletme ve diyaliz sürelerine göre farklı uygulama şekilleri vardır

1.Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD): En yaygın uygulanan periton diyalizi yöntemi olan SAPD’de, değişim işlemi manuel olarak gerçekleştirilir. Bu sistemde periton boşluğunda sürekli olarak diyaliz solüsyonu bulunur. Peritondaki sıvı hasta tarafından günde 3-5 kez dışarı boşaltılır ve peşinden yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilir. Diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın sistem basit, kullanışlı ve etkilidir.

2.Aletli (Otomatik) Periton Diyalizi (APD): APD, diyalizatın infüzyon ve drenajında mekanik aygıt kullanılarak yapılır. APD’nin de farklı uygulama şekilleri vardır.

a) Aralıklı periton diyaliz (IPD): Klasik IPD evde veya hastanede haftada 3-4 kez, 12-24 saat süreyle, toplam 40-60 L diyalizat kullanılarak sık değişim şeklinde uygulanan bir yöntemdir. Ancak, üremik toksin klirensi yetersiz ve hasta morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu için günümüzde kronik bir renal replasman tedavi yöntemi olarak kullanılmamaktadır.

b) Sürekli devirli periton diyalizi (SSPD): SSPD tek sürekli APD rejimidir. Her gece 8-12 saatlik sürede bir makine (cycler) aracılığı ile 1.5-3 saat bekletmeli 3-5 değişim yapılır ve gündüz (14 saat kadar) periton boşluğunda tercihan hipertonik glukoz veya icodextrin olmak üzere diyalizat bırakılır. Benzer diyalizat akım hızlarında küçük solüt klirensi SAPD ’den hafifçe daha düşük olmakla beraber, gece değişimlerinde infüzyon volümünün artırılması ile SAPD’ye eşdeğer klirensler sağlanabilir. Özellikle okul çocukları ve çalışan hastalar için uygun bir yöntemdir.

c) Gece aralıklı periton diyalizi (NIPD): Her gece makine aracılığı ile 30-60 dakika bekletmeli 8-10 değişim yapılır, gündüz ise periton boş bırakılır. Diğer sistemlere göre fazla diyalizat kullanılır (12-20 L). Özellikle karın içi basınç artışına bağlı komplikasyonları olan hastalar ve yüksek peritoneal geçirgenlikli hastalar için uygun bir yöntemdir. Ancak, rezidüel renal fonksiyonu olmayan hastalarda klirens hedeflerini sağlamak oldukça güçtür.

d) Gelgitli periton diyalizi (TPD): Özellikle GIPD gibi kısa bekletmeli sık değişimler şeklinde uygulanan rejimlerde, toplam diyaliz süresinin önemli bir kısmını diyaliz işlevinin minimum olduğu infüzyon ve drenaj periyodlarının alması nedeniyle, diyaliz etkinliğini arttırmak için geliştirilmiş olan bir yöntemdir. TPD tekniğinde tedavinin başında periton boşluğuna diyaliz solüsyonu infüze edilir, fakat solüsyonun sadece bir kısmı drene edilir. Bırakılan rezidüel volüm üzerine taze diyaliz solüsyonu (tidal volüm) ile sık değişimler yapılır. Volüm kontrollü cihazlar ve fazla diyalizat volümleri gerektirmesi ve umulan klirens avantajının gerçekleşmemesi nedeniyle, yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Periton diyaliz tipleri Şekil 2` de gösterilmiştir.

2.3.3.Periton diyaliz sıvıları

Diyaliz solüsyonları, şeffaf, yumuşak plastik torbalarda veya daha seyrek olarak, yarı sert plastik kaplarda muhafaza edilir. PD solüsyonlarında osmotik ajan genellikle dekstrozdur. Bu solüsyonların glukoz konsantrasyonları genellikle %1.36, %2.27 ve %3.86 ‘dır. Yaklaşık osmolariteleri ise sırasıyla 345, 395 ve 484 mOsm/L ‘dir. Son yıllarda aminoasit ve icodekstrin gibi alternatif osmotik ajanlar içeren solüsyonlar üretilmeye başlanmıştır (29).

PD solüsyonlarının pH’sının düşük olması lökositlerin fagositoz, bakteri öldürme ve süperoksit üretim yeteneklerini bozar. Şu dönemde klinikte kullanılan diyaliz sıvıları fizyolojik değildir. Glukoz içerikleri 75-214 mmol/L’dir (normal insan plazma glukozu 5 mmol/L). Tampon olarak 40 mmol/L laktat içerirler ve pH asidiktir. Bu sıvılar aynı zamanda

hiperozmolardır (334-486 mOsm/L). Glukoz yıkım ürünleri ve aldehitler içermektedirler. Sterilizasyon amacıyla ısı yöntemi uygulaması hidroksi metil furaldehit, 3-asetil akrilik asid, levumik asid ve formik asid gibi yıkım ürünlerinin oluşumuna neden olur.

Alternatif Periton Diyalizi Solüsyonları;

Icodextrin: Molekül ağırlığı yaklaşık 20.000 dalton olan icodextrin suda eriyen bir glukoz polimeridir. Daha az glukoz yıkım ürünü içerdiğinden ve ozmolalitesi düşük olduğundan periton membranı için daha biyo-uyumludur. Icodextrin 'in 8-12 saatlik bekletmede yaklaşık % 20'si vücuda absorbe olur. Bu nedenle, yavaş ve uzun süre devam eden bir ultrafiltrasyon sağlar. Yeterli ultrafiltrasyon için periton boşluğundan en az 8 saat bekletilmesi gerektiğinden SAPD hastalarında geceki uzun, APD hastalarında ise gün içi uzun değişimde kullanılması önerilir. Ayrıca, peritonite eşlik eden veya aquaporinlerin kaybına bağlı ultrafiltrasyon yetersizliklerinde de tercih edilmelidir. Icodextrin, % 2.27 'lik glukozlu solüsyona göre daha fazla üremik toksin klirensi sağlar.

Aminoasit içeren solüsyonlar: Periton diyalizi hastalarının beslenme durumunun düzeltilmesi amacı ile geliştirilmiştir. Glukoz içermediği, ozmolalitesi düşük ve pH'ı daha fizyolojik olduğu için daha biyo-uyumludur. Günde bir kez kullanılması ve solüsyonun periton içinde yaklaşık 4 saat bekletilmesi önerilir. Ultrafiltrasyon ve klirens etkileri %1.36'lık glukozlu solüsyona eş değerdir. Özellikle malnütrisyonlu hastalar, diyabetik hastalar ve sık peritonit geçiren hastalarda kullanılması önerilmektedir. Üre düzeyinde artma ve metabolik asidozda derinleşme gibi istenmeyen etkileri olabilir.

2.3.4.PD tedavisi için hasta seçimi

Periton diyalizi doğru hasta seçimi ve deneyimli bir ekip ile hemodiyalize benzer yaşam süresi sağlamaktadır. Hasta seçimi şöyle özetlenebilir (30).

- *SAPD için uygun görülen hastalar*

-Tıbbi endikasyonlar: Dolaşım dengesizliği olan hastalar, vasküler girişim zorluğu olanlar, kan transfüzyonu ile ilgili sorunla

-Demografik endikasyonlar: 0-5 yaş

-Psikososyal endikasyonlar: Hemodiyaliz merkezinin uzaklığı, hastanın yoğun isteği, serbest ve bağımsız kalma isteği

- *Öncelikle SAPD düşünülen hastalar:*

- Tıbbi endikasyonlar: Diyabetes mellitus, kalp ve damar hastalıkları, kronik hastalıklar (pıhtılaşma bozuklukları, hepatit, HIV enfeksiyonu, periferik damar hastalıkları, hemofili, anemi), renal transplantasyon adayları

- Psikososyal endikasyonlar: Aktif yaşam biçimi, seyahat eden hastalar, sürekli enfeksiyonlardan korku, daha serbest bir hayat isteme

- *SAPD için uygun görülmeyen hastalar*

- Tıbbi endikasyonlar: Malnutrisyon, karın içi yapışıklıklar, mental gerilik, hiatal herni, şiddetli hipertrigliseridemi

- Demografik endikasyonlar: Yerleşik hayatı olmayanlar, bir ay içinde renal transplantasyon yapılacak hastalar

- Psikososyal endikasyonlar: Temizlik alışkanlığı olmayanlar, uyumsuz hastalar, demans

- *SAPD için kontrendikasyonlar*

- Tıbbi kontrendikasyonlar: Şiddetli barsak hastalıkları

- Psikososyal kontrendikasyonlar: Aktif depresyon

2.3.5 PERİTON DİYALİZ TEDAVİSİ YETERLİLİK PARAMETRELERİ

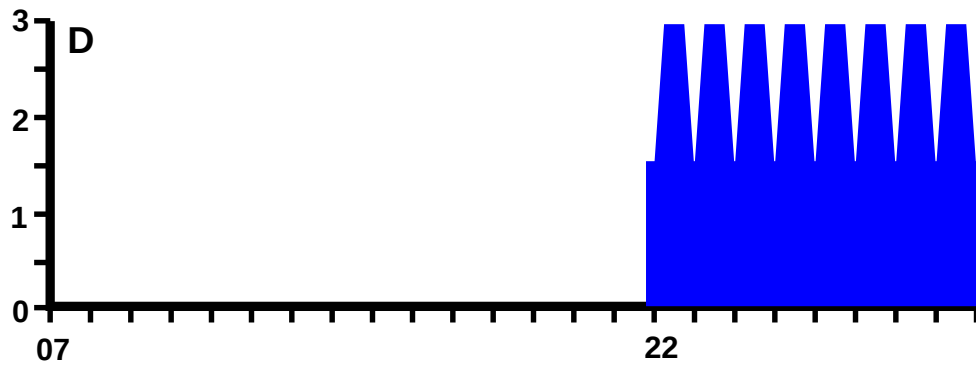
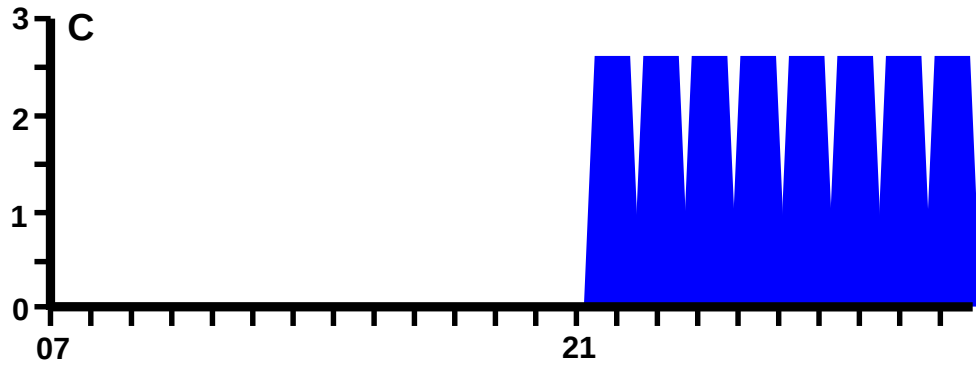
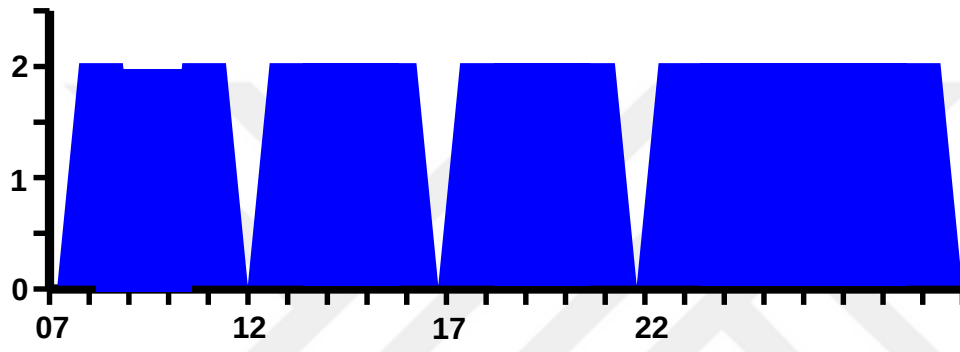
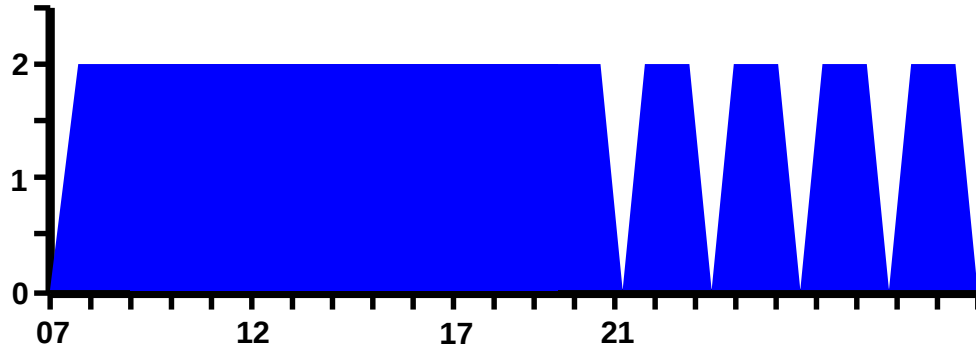
Klinik değerlendirme: Hastanın kendini iyi hissetmesi, kaşıntı, iştahsızlık, bulantı-kusma, halsizlik, uykusuzluk, parestezi, huzursuz ayak, perikardit gibi üremik belirti ve bulgularının bulunmaması ve kan basıncının kontrol altında olmasını kapsar. Klinik belirti ve bulgular diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde önemli ölçütler olmasına karşın objektif değildir.

Biyokimyasal değerlendirme: Kan üre azotu düzeyinin 70 mg/dl 'nin, kreatinin düzeyinin 15 mg/dl 'nin altında olması diyalizin yeterli olduğu konusunda fikir verebilirse de, bu ölçümler hastanın beslenme durumundan ve vücut kas kitlesinden de etkilenebilir

Kinetik değerlendirme: Diyaliz yeterliliğinin matematiksel olarak ifade edilmesidir. 2006 yılı DOQI kılavuzunda kreatinin klirens ölçümünün ilave prognostik bilgi sağlamadığı ve bu nedenle diyaliz yeterliliğinin tek başına Kt/Vüre ölçümü ile değerlendirilebileceği önerilmiştir. Fraksiyonel üre klirensi (Kt/V üre) ve kreatinin klirensi (CrCl) periton diyalizinde yeterlilik için en sık kullanılan parametrelerdir. Her ikisi de bir peritoneal, bir de rezidüel renal komponent içerir. Peritoneal komponent 24 saat süre ile toplanmış drenaj sıvısının üre ve kreatinin içeriği ölçülerek, renal komponent ise 24 saat süre ile toplanan idrarda üre ve kreatin ölçülerek hesaplanır. SAPD 'de plazma üresi nispeten her zaman sabittir, plazma örneği için zamanlama önemli değildir. SSPD 'de kan üresi gün boyu sabit değildir. Bu nedenle değişim işlemi yapılmayan periyodun ortasında örnek alınmalıdır. Kt/V ile SAPD hastasının prognozu arasında ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi(32), olmadığını bildiren çalışmalarda vardır (33).

Üre dağılım volümüne göre normalize edilen fraksiyonel üre klirensi olan Kt/Vüre'nin hesaplanması için 24 saatlik diyalizatın ve idrar volümü 100 ml/gün'ün üzerinde olan

Şekil 2.Periton diyaliz tipleri.(A):SAPD (B):SSPD (C):GIPD (D):TP



hastalarda 24 saatlik idrarın toplanması gerekir. Kan, diyalizat ve idrarda üre konsantrasyonlarının ölçümlemesinden sonra aşağıdaki formüller kullanılarak Kt/Vüre değeri hesaplanır:

Kt/V, fraksiyonel üre klirensini ölçen birimsiz bir indekstir:

-Total Kt= Peritoneal Kt/V+renal Kt

-Peritoneal Kt= 24 saatlik diyalizatın üre azot içeriği/serum üre azotu

-Renal Kt= 24 saatlik idrarın üre azotu içeriği/serum üre azotu

-V= Total vücut suyu

CrCl 'nin ölçümü Kt/V 'nin ölçümüne benzer. Son dönem böbrek yetersizliğinde hastaların çoğunda rezidüel renal kreatinin klirensinin gerçek glomerüler filtrasyon hızından belirgin şekilde yüksek olması nedeniyle rezidüel renal klirens için idrar üre ve kreatinin klirensleri ortalaması kullanılır

- Total CrCl= Peritoneal CrCl + Renal CrCl

- Peritoneal CrCl=Günlük drenaj volümü × 24 saatlik diyalizatın kreatinin içeriği/serum kreatinini

- Renal CrCl= Günlük idrar volümü ×[0.5 × (24 saatlik idrarın kreatinin içeriği/serum kreatinini + 24 saatlik idrarın üre azot içeriği/serum üre azotu)]

Erişkinlerde üre için haftalık Kt/V değerinin 2.1' in ve kreatinin klirensinin haftalık 63 litre/hafta/1.73 m² olması önerilmekteyken çocuklar için belirlenmiş bir hedef bulunmamaktadır. Ancak anürik infantlarda kreatinin klirensinin 40 L/hafta/1.73 m², ve üre için Kt/V oranının 3'ün üzerinde olmasının yeterli protein ve kalori alımıyla birlikte büyüme ve gelişmenin normal seyrini sağladığı bilinmektedir (34).

Periton diyalizi hastalarında Kt/V ile CrCl arasında uyumsuzluk sık rastlanan bir durumdur. En sık rastlanan uyumsuzluk Kt/V hedefinin sağlandığı fakat CrCl 'nin sağlanamadığı durumdur. Bu durum rezidüel renal fonksiyonunu kaybetmiş olan hastalarda, APD 'deki hastalarda ve düşük transportlu hastalarda görülebilir. CrCl hedeflerinin sağlandığı fakat Kt/V hedeflerinin sağlanamadığı durum ise, en sık anlamlı rezidüel renal fonksiyonu olan hastalarda görülür. Periton diyalizi hastalarında mümkünse, her iki hedefi sağlayacak şekilde reçete değiştirilmelidir. Ancak her iki klirens hedefi sağlanmışsa ve hasta klinik olarak iyiye, hastanın periton diyalizine devam etmesi önerilir. Eğer klirens hedeflerden hiçbiri sağlanamıyorsa, hasta klinik olarak iyi değilse hemodiyalize geçmesi önerilebilir. Hasta klinik olarak iyiye üremik ve nutrisyonel komplikasyonlar açısından yakın takip ile periton diyalizine devam edilebilir. Periton diyalizi hastalarında klirensi etkileyen en önemli faktör rezidüel renal fonksiyondur. Bu periton diyalizinin başlangıcında total klirensin %50 kadar önemli bir kısmından sorumludur ve hemodiyalize oranla anlamlı olarak daha yavaş hızda azalma eğilimi gösterir.

2.4. HEMODİYALİZ

2.4.1. TANIM

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagülasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir. İlk olarak 1946 yılında Willem Koff tarafından akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde, 1960 ' lardan itibaren de giderek KBY bulunan hastaların tedavisinde uygulanmaya başlandı. Hemodiyaliz işleminin gerçekleştirilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır (erişkinde genellikle dakikada 200- 600 ml). Yeterli kan akımı sağlanması için kalıcı veya gecici vasküler giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlanmak için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin femoral, subklaviyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Kalıcı vasküler giriş yolları ise

arteriyovenöz greft ve arteriyovenöz fistüldür. Arteriyovenöz fistül, arter ile ven arasında bir pencere açılmasıdır. Sıklıkla distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır. Eğer fistül girişimi beklendiği şekilde olmuşsa (üzerine dokunulduğunda dolgunluk ve thrill sesi alınıyorsa) hasta 3 hafta sonra hemodiyaliz makinesine bu fistül ile bağlanabilir (35).

Hemodiyaliz işleminin üç ana birleşeni vardır.

-Diyalizör (filtre)

-Pompa yardımıyla kan diyalizat dolaşımını sağlayan sistem,

-Solüt klirensi için belirli bir kimyasal kompozisyonda sıvı (diyalizat).

Diyalizin etkinliğini arttırmak amacı ile diyalizat ve kan akımları ters yönlüdür. Diyalizörler Hallow fiber (içi boş kapiller) veya paralel tabakalar yapısında olabilir. Membranların kimyasal içeriği sellüloz, substituted sellüloz, sentetik sellüloz, sentetik olabilir. Diyaliz membranın (diyalizör) kapiller içinde hastanın kanı, kapiller arasında ise makine tarafından hazırlanmış diyalizat bulunur. Kan akımı 300 ml/dk'da tutmak için yeterli olan geçici ya da kalıcı damar girişiminden alınan kan yarı sentetik membrandaki çok sayıda kapillere pompalanır. Kan akımına ters yönde sodyum klorür, asetat veya bikarbonat ve değişken konsantrasyondaki potasyum içeren bir diyalizat diyalizöre verilir. Membrandaki diffüzyon, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak kan tarafını bırakıp diyalizat tarafına hareket etmesini sağlar. Benzer şekilde genelde konsantrasyonu 35 mEq/L olan bikarbonat kan tarafına diffüze olur. Su ve sodyum klorür fazlalığının uzaklaştırılması, membran boyunca olan hidrostatik basınca bağlı olarak ultrafiltrasyonla olur. Hemodiyaliz hastasının ortalama haftada üç kez-dört saat diyalize girmesi gerekir (36,37).

Hemodiyalizin tercih edildiği durumlar

-Karında fitik

-Daha önce karın bölgesinden geçirilmiş ameliyat

- Hastanın uyumunun iyi olmaması
- Karın diyalizi yapmasını sınırlayan bazı durumların (k6rl6k gibi) varlığı
- Temizlik koşullarının sağlanamaması
- Hastada bunamanın varlığı

Karın diyalizinin tercih edildiği durumlar

- Hastanın hemodiyaliz makinesine bağlı olmaksızın daha aktif yaşam s6rmeyi istemesi
- Hemodiyaliz 6nitesinin uzağında oturmak
- Hemodiyaliz işlemi için gerekli olan damar yolunun sağlanamaması
- Kalp hastalığı

Hemodiyalizin Avantajları

- Atık maddeler, v6cuttan hızla ve başarı ile uzaklaştırılır,
- Diyaliz ortamı, hastanın diğer hastalar ile ilişki kurmasını sağlar,
- Herg6n değil, haftada iki veya 6 kez uygulanır,
- Malnutrisyon ile daha az karşılaşılaşılır,
- Hastaneye yatma gereksinimin daha az olur,
- Karına ait komplikasyonlarla karşılaşılmaz.

Hemodiyalizin Dezavantajları

- Tedavi seansları arasında sıvı-elektrolit ve metabolik değişime bağlı olarak diyaliz sonrası hastanın kendini iyi hissetmesi, ancak sonraki seansa kadar yavaş yavaş tekrar k6t6leşmesi sonucu olaşan rahatsızlık hissedilmektedir,
- Tedavi sırasında iğneler kullanılmaktadır,
- Çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlanmalar vardır,
- Fist6l için min6r cerrahi bir girişim gerekmektedir.

Hemodiyalizin Komplikasyonları

Hemodiyalizin komplikasyonları sık rastlanan ve daha az rastlanan fakat ciddi olan komplikasyonları olarak ikiye ayrılmaktadır.

-Sık görülen komplikasyonları; hipotansiyon, kas krampları, huzursuz bacak sendromu, bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüs ve sırt ağrısı, kaşıntı, titreme ve ateştir.

-Daha az rastlanan fakat ciddi komplikasyonlar; diseqikilibrium sendromu, anafilaktik reaksiyonlar, aritmiler, kalp tamponadı, intrakranial kanama, konvülziyonlar, hemoliz, hava embolisi ve hipoksemidir (36, 37, 38).

Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesi

Üremik toksisiteden büyük ve küçük molekül ağırlıklı solütler sorumludur. Burada düşük molekül ağırlıklı solütler daha önemlidir. Bu nedenle diyaliz miktarının belirlenmesinde düşük molekül ağırlığı olan ürenin (molekül ağırlığı 60) kandan temizlenmesi esas alınmıştır. (106,108) Ürenin kandan temizlenme miktarı diyaliz seans süresi ile ilişkili olmakla birlikte yüksek KoA diyalizer ve yüksek kan akım hızı ile arttırılabilir (109). Düşük KoA diyalizer ve düşük kan akım hızı ile 4-6 saatte uzaklaştırılan üre miktarını yüksek KoA diyalizer ile 2.5-3 saatte uzaklaştırmak mümkündür. Diyaliz yeterliliğinin tayininde üre temizlenme miktarı ve plazma üre düzeyi ölçülmelidir. Üre temizlenme miktarı daha önemlidir. Üre temizlenme miktarı düşük ise plazma üre düzeylerine bakılmaksızın diyaliz yetersizliği vardır. Üre düzeyleri, üre temizlenme miktarı ve üre yapım hızı ile ilişkilidir. Üre yapım hızı protein katabolizma hızına bağlıdır (107). Düşük protein alımı varsa üre temizlenmesi yetersiz olduğu halde BUN (kan üre azotu, blood urea nitrogen) kabul edilebilir sınırlarda olabilir. Üre temizlenme ölçümleri diyaliz sonrası/diyaliz öncesi plazma üre oranı ve KT/V hesaplanması ile yapılır(106,108).

Üreden temizlenen plazma miktarının üre dağılım hacmine bölünmesi ile elde edilir. KT/V en az 1 olması hedeflenir

K: İn vitro koşullarda üretici firmanın hesapladığı prospektüste belirtilen klirenstir.

T: Diyaliz seansının dakika olarak süresidir (230, 240 dak.). Genellikle K ve V değeri bilindiğinden istenilen KT/V 'ye göre gerekli diyaliz süresi bulunmaya çalışılır.

V: Ürenin dağılım hacmi. Total vücut sıvısıdır. Kuru vücut ağırlığı esas alınarak % 55-60'ının total vücut sıvısı olduğundan hareketle hesap edilebilir. Ayrıca boy ve ağırlığa göre hazırlanan eğrilerden V bulunabilir.

Ultrafiltrat (UF, litre) miktarı ve diyaliz sonrası vücut ağırlığı (W, kg) bu ilişkide önem taşır. Bir diyalizde vücut ağırlığı yaklaşık % 3 azalır; yani $UF/W = 0.03$ 'tür. KT/V ile R arasındaki ilişkiden hareketle değişik formüller kullanılarak da hesaplanabilir.

Diyaliz sonrası/diyaliz öncesi üre oranı (R)

1. $KT/V = 2.2-3.3 \times (R - 0.03 - UF/W)$. Bu formül ile hesap makinesi gerekmeden KT/V hesaplanabilir. R 0.25 altında veya 0.45 üzerinde ise yanılma payı yüksektir.

2. $KT/V = -\log (R - 0.03 - 0.075 \times UF/W)$. KT/V daha güvenilir olarak hesaplanabilir.

3. $KT/V = -\log (R - 0.03) + 4 - 3.5 \times R \times UF/W$. $KT/V > 1.7$ veya $R < 0.25$ ise gereklidir. En sağlıklı yöntemdir.

UF/W bilinmiyor ise KT/V aşağıdaki formül ile yaklaşık olarak Yaklaşık KT/V UF/W hesaplanabilir.

4. $KT/V = 1.18 \times -\log (R)$. KT/V bilgisayar programı yardımı ile de hesaplanabilir.

Total KT/V (KT) için **5.9xrezidüel klirens/V** hemodiyaliz ile sağlanan KT/V 'ye ilave edilmelidir.

Bazı kaynaklarda 5.9 katsayısı yerine 5.5 kullanılmaktadır. Hastaya haftada iki kez hemodiyaliz tedavisi uygulanıyor ise bu katsayı 9.5'tir.

KT/V'nin KLİNİK ÖNEMİ

Haftada 3 seans diyaliz uygulanan hastalarda $KT/V = 0.8$ ($R = 0.50$) veya altındaki değerlerde yüksek morbidite ve mortalite söz konusudur. KT/V için asgari standart 1.0 (R için 0.42) olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda diyaliz hastalarında özellikle diyabetiklerde için KT/V

1.4 (R için 0.3 veya altı) değerin hedeflenmesi önerilmektedir. Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) tarafından yapılan uzlaşma toplantısında KT/V değerin en az 1.2 olması kararlaştırılmıştır. Diyetle protein miktarının artırılması üre yapımını artırır. Üre yapımı arttığında KT/V düzeylerini yüksek tutmak gerekir. Haftada iki kez diyaliz uygulaması yapılan hastalarda hedeflenmesi önerilen KT/V değeri 1.8-2; R değeri 0.20'dir. Bu hastalar çoğunlukla düşük ağırlıklı ve rezidüel (renal, kalan) renal fonksiyonu olan hastalardır.

2.5 KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ'NDE HEMOSTATİK SORUNLAR

2.5.1. TANIM

Anormal hemostaz KBY 'de sık görülen bir problemdir. Klinik olarak kanamalar kendini en sık purpura, ekimoz, menoraji ve gizli veya açık gastrointestinal sistem kanaması şeklinde gösterir (39,40,41). Hemorajik komplikasyonların şiddeti üremik durumun süresi ve derecesi ile ilişkilidir. Majör gastrointestinal kanama, perikard tamponadı, ve intrakranial kanama diyaliz tedavisinin rutine girmesinden önce ciddi ve tekrarlayıcı bir problem idi. Günümüzde diyaliz programlarının yaygın ve düzenli kullanılması ağır spontan kanamaların önlenmesini sağlamıştır (42,43,44). Bununla birlikte mukozal membranlardan olan veya ciltte yüzeysel olarak gelişen kanamalar çok nadir değildir. Cerrahi girişim ve major travma sırasında meydana gelen kanamalar KBY'de en ciddi hemorajik problemlerdir.

Üremik hastalarsa kanama yaygın olarak gastrointestinal sistemde (GIS) görülür. Sağlıklı bir insanda GIS 'ten kayıp yaklaşık 1 ml/gün iken böbrek yetmezliği olan hastada bu kayıp $4,3 \pm 2,6$ ml/gün'ne diyaliz hastasında ise $6,3 \pm 1,1$ ml/gün'e kadar çıkar (110). KBY'de görülen gastrointestinal kanamanın nedeni ise yapılan endoskopik çalışmalara göre çoğu kez peptik ülser (%20-30), gastrit (%20), mide-duodenum-jejunum-kolon anjiodisplazisi (%20-30)

eroziv özefajit veya duodenittir (111). Anjiodisplazinin sıklığının diyalize giren hastalarda arttığının bilinmesine rağmen nedeni açıklanamamıştır.

Yapılan bir çalışma Japonya'daki hemodiyaliz hastalarının intrakraniyal hemoraji (subdural hematoma ve subaraknoid kanama) insidansının yılda 637/100000 olduğunu göstermiştir ki bu oran genel popülasyondan 5 kat daha fazladır (112). Başka bir çalışmada ise bu oran normal topluma göre 10 kat fazla bulunmuştur (113). Renal yetmezlikli hastalarda vasküler hastalıklar ve endotelial disfonksiyon kanama riskinin artmasında etkilidir.

KBY'li hastalarda kardiyovasküler hastalıklar önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Özellikle anti-platelet ilaç kullanan hastalarda bu oran daha sıktır. Hemorajik perikardit (45,46), hemorajik plevral efüzyon(47), diyaliz hastalarında nadiren görülen fakat hayatı tehdit edici hemorajik komplikasyonlardır.

Retrospektif olarak yapılmış 10 yılı kapsayan bir araştırmada postoperatif kanama oranı % 11 olarak bulunmuştur (114). Ayrıca hastaların serum kreatin düzeyindeki yükseklikle kanama riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (115). Renal biyopsi sonrası kanama sıklığı kullanılan yöntem ve hasta seçimine bağlı olarak değişkendir. Kanama zamanı normal olan hastalarda, biyopsi sonrası kanama riski % 1'den düşüktür. Perkütan renal biyopsi yapılan 1000 hastalık bir seride epizodik gros hematüri oranı % 6,9 ve perirenal hematoma oranı % 1,4 olarak belirlenmiştir. Kanama zamanının uzunluğu biyopsi sırasındaki kanama riskini tahmin etmede yetersiz olsa da kanama zamanı çok uzun (>30 dk) olan hastalarda kanama zamanını düzeltmek gerekir.

2.5.2 PATOFİZYOLOJİ

KBY'li hastalarda trombositlerde, pıhtılaşma kaskadı proteinlerinde, damar duvarında hem kalitatif hem kantitatif pek çok bozukluk olmasına rağmen kanamaya eğilimin nedeni net olarak ortaya konulamamıştır (48,49,50). Üremi ile seyreden KBY'de en önemli hemostatik

bozukluk trombosit fonksiyon bozukluğudur. Trombositlerdeki disfonksiyon, KBY sonucu birçok toksik maddenin plazmada birikmesi ile ilişkilidir. Toksik maddelerin bazıları diyaliz edilebilir olsa da bazıları diyaliz ile plazmadan uzaklaştırılmaz. Guanidosüksinic asid, phenol, phenoleic asid, üre, kreatin, triptofan yıkım ürünleri, küçük peptidler gibi üremik toksinler trombosit fonksiyon bozukluğundan sorumlu ajanlar olarak gösterilseler de hangi toksik maddenin kesin olarak sorumlu olduğu net bir şekilde gösterilememiştir (117). Bu maddeler platelet agregasyonunu, GPIIb-IIIa reseptörüne bağlanmak için fibrinojen ve vWf le yarışarak inhibe ederler. Guanidosüksinic asid ve phenoleic asid ile yapılan in vitro çalışmalarda bu maddelerin trombositlerde trombosit faktör 3 (TF3) düzeylerini azaltarak ADP ve epinefrinin indüklediği trombosit agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir (71,72). Üremik plazmada molekül ağırlığı 300-2000 dalton arasında iyi tanımlanmamış bazı maddelerin plazmada arttığı bulunmuştur. Bu maddeleri içeren serumla yapılan çalışmalarda hasta kanında PTH'nin arttığı saptanmış olup, PTH da trombosit fonksiyon bozukluğunu yapan başka bir üremik toksin olarak kabul edilmiştir (51,52,53). Etkin bir diyalizle plazmanın bu maddelerden temizlenmesi kanama bozukluğunu düzeltebilir (116).

KBY de trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olan başlıca mekanizmalar şunlardır.

Azalmış eritrosit kitlesi: Anemi, üremik hastalarda demir eksikliğine, malnütrisyonu, inflamasyona ve kan kayıplarına bağlı olarak ortaya çıkar ve kanama eğiliminde önemli rol oynar (54,55). Bu etki mekanik olup esas olarak primer hemostaz üzerinedir. Üremiye eşlik eden ağır derecedeki anemi, kan akımı içindeki hemodinamik etkileriyle trombositler ile damar duvarı arasında ki karşılıklı etkileşimi olumsuz yönde etkiler (56,117). Anemi plateletlerden ADP (57) ve tromboksan A2 (118,116) salınmasını ve PGI₂'nin (58) inaktivasyonunu önleyerek platelet agregasyonunu bozar. Hemoglobin ve hematokritteki düşme nitrik oksit metabolizmasını etkileyerek vazodilatasyon ve platelet inhibisyonuna sebep olur. Birçok çalışmada hemotokrit (Hct) düzeyleri ile kanama zamanında (KZ) uzama

arasında ters bir ilişki saptanmıştır (59,60). Hct değeri %30'un altında olan hastaların % 70'inde kanama zamanı uzunken, Hct % 30'un üzerinde olan olanlar da bu oran % 25 'tir. Üremik hastalarda eritrosit süspansiyonu veya rekombinant eritropoetin kullanımı ile aneminin düzeltilmesi sonucu KZ düzelir ve kanama semptomları kaybolur. Rekombinant eritropoetin GPIIb/IIIa reseptör sayısını artırdığı ve plateletlerde trombin aracılı fosforilasyonu indüklediği görülmüştür (61,62).

Azalmış trombosit kitlesi: Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda trombosit kitlesi (sayı ve hacim) azalmıştır. Bu azalmanın nedeni trombosit sayısında ve ortalama trombosit hacminde olan ılımlı derecede azalmadır. Trombosit kitlesinde azalma kanama zamanında uzamaya neden olmaktadır.

Azalmış trombosit adezyonu: Üremili hastalarda von Willebrand faktör (vWF), normal veya hafif artmıştır (120,80). Bununla birlikte vWf'ün GPIIbIIIa ile etkileşmesinde ki defekt adezyonun bozulması ile sonuçlandığını Zavangiga ve arkadaşları göstermiştir (80,121). Deneysel modellerde trombositin damar endoteline adezyonunun azaldığı saptanmıştır. Bazı çalışmalarda trombosit yüzeyindeki von Willebrand faktörün (vWF) bağlandığı glikoprotein Ib reseptörünün defektif olduğu gösterilmiştir (63). vWF 'ün damar duvarına bağlanmasında ise belirgin bozukluk saptanmamıştır (64,65). KBY'li hastalarda normal kontrollere göre artmış vWF antijen düzeyleri saptanmasına ve vWF multimerik yapının normal olmasına rağmen ristosetin kofaktör aktivitesi düşüktür.

Defektif trombosit aktivasyonu: Üremik hastalarda birçok trombosit agregasyon defekti bildirilmiştir. Trombosit içinde ADP, serotonin ve ATPaz düzeyleri düşer edinsel bir platelet depo havuz hastalığı oluşur. Edinilmiş bu defekt siklooksijenaz aktivitesine yansır cAMP artışına sekonder olarak tromboksan A2 sentezini azaltır. (66,67,122,123). Bu hastaların trombositlerinde normal kontrollere göre tromboksan A2 sentezinde ve fibrinojen reseptörü

olan glikoprotein IIb/IIIa'nın yüzeye olan ekspresyonunda azalma da vardır (65,68). Ayrıca bu hastalarda platelet içi kalsiyum mobilizasyonunda değiştiği üremide kanamayla ilişkili teori olarak öne sürülür.(21)

Defektif trombosit agregasyonu: platelet agregasyonunda GPIIb/IIIa yüzey reseptörü önemli rol oynar. Üremili hastalarda bu reseptörün platelet membranına ekspresyonunun normal olduğu ancak fibrinojen ve vWf'e bağlanmasının etkin reseptör miktarını azalmıştır (65). Gavaz ve arkadaşları da bu reseptörde meydana gelen yapısal değişikliği göstermişlerdir (118).

Vasküler anormallikler: Üremik hastalarda prostosiklin ve nitrik oksit üretimi sağlıklı insanlardan daha yüksektir (124). Bu hastalarda damar duvarında prostoglandin sentezinde anormallikler oluşur. Prostosiklin (PGI₂) yapımı ve salımı artmıştır (67). Prostosiklin araşidonik asit yolağının bir metabolitidir ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Trombositlerdeki cAMP üretimi bu yolağın en önemli düzenleyicisidir. Renal yetmezlikli hastalarda cAMP ve PGI₂ seviyesinde artmıştır (125). Bu artış da vazodilatasyon ve trombosit fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak kanama eğilimine katkıda bulunur. KBY'de damar duvarında ki araşidonik asit yolunun hangi mekanizma ile etkilendiği bilinmemektedir (69,70). Endotel kaynaklı nitrik oksit sentezindeki bozukluğun da üremili hastalarda katkısı olduğu düşünülmektedir. Nitrik oksit vasküler tonusun düzenlenmesinde, endotele platelet adezyonunda ve platelet–platelet etkileşiminde ve cGMP oluşumunda güçlü bir moderatördür (126).Remuzzi ve arkadaşları tarafından nitrikoksitte meydana gelen bu değişiklikler ratlarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Nitrik oksit sentezinin inhibe edilmesi kanama riskini normale düşürmüştür (83). Nitrik oksit, Prostosiklin birlikte platelet aktivasyonunu ve vazokonstriksiyonun güçlü bir inhibitörü olup renal yetmezlikli hastalarda seviyeleri yükselerek kanamaya yatkınlığa neden olurlar.

Antikoagülan tedavi: Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar diyaliz işlemi için heparin aldıklarından kanama açısından daha fazla risk altındadırlar (38-40) oral antikoagülan alan hastaların ilaç dozları INR'yi 2-3 arasında tutacak endüyük dozda alındığında periton diyalizi hastaları için güvenli olduğu söylenebilir (127).

Üremide pıhtılaşma faktörlerinde de bazı değışiklikler meydana gelir. Faktör IX, XI ve XII gibi daha düşük molekül ağırlıklı olanların idrarla kaybı dolayısıyla plazma düzeyleri azalır. Faktör II, V, VIII, X ve XIII'ün hepatik yapımı ise hipoalbuminemiye ikincil olarak artar. Bu artış hipoalbuminemi ile kolerasyon gösterir. KBY'de pıhtılaşma faktörlerinin artışı ile tromboza eğilim arasında direkt bir ilişki yoktur.

2.5.3. LABORATUVAR BULGULARI

Renal yetersizlikte hemostatik testlerde pek çok anormallik saptanır. Bu hastalarda trombosit sayısı genel olarak normal olur hafif düşük de ölçülebilir. KZ primer hemostazı gösteren bir test olup pekçok faktörden (vasküler kontraktilite, trombosit sayısı-büyüküğü-fonksiyonları, vWF, Hct, Faktör V ve fibrinojen gibi) etkilenir. Kanama zamanındaki uzama ile kanama riski arasında net bir ilişki ortaya konulamamıştır. Hafif bir kanama zamanı uzamasına karşılık ciddi hemorajiler görüldüğü gibi KZ çok uzun olan hastalarda hiçbir kanama bulgusu olmayabilir. BUN ve kreatin değerleri ile KZ arasında da bir ilişki saptanmamıştır. KBY hastalarında invitro trombosit fonksiyonlarını ölçen adezyon, agregasyon ve release testleri bozuktur. Trombosit adezyonu bazı hastalarda azalmıştır. Trombosit adezyonundaki azalma KZ'nında uzama ve kanama kliniğı ile uyumludur. HD uygulamaları trombositlerdeki adezyondaki bu azalmayı kısmen ve geçici olarak düzeltir. Trombosit agregasyon testlerinde ise bozukluklar hafif ve değışken olup KZ değışikliklerini tahmin etmede yardımcı olmazlar. Üremili hastalarda ayrıca trombosit faktör 3 salınımında azalma, beta-tromboglobulin düzeyinde artma ve pıhtı retraksiyonunda bozukluk da

gösterilmiştir. Plazma koagülasyon faktörlerinde ve fibrinolitik sistemde majör anormallikler bulunmaz. PZ, APTZ, TT, Fibrinojen gibi prokoagülan tarama testleri çoğu kez normal olup bazen diyaliz sırasında kullanılan antikoagülan ile hafifçe uzayabilir. Sistemik fibrinolyze bağlı kanama üremiklerde çok nadirdir. Nefrotik sendromlu hastalarda üremi gelişmeden de bazı hemostatik testler bozulabilir. Bu hastalarda Faktör XII ve Faktör IX'un düzeylerinde azalmaya bağlı olarak APTZ uzar, ancak bu durum çoğu kez kanamaya eğilim yaratmaz. Edinsel disfibrinojenemi nedeniyle fibrinojen konsantrasyonu yüksek olduğu halde TT uzayabilir. Bazı hastalarda da antitrombin III'ün idrarla kaybı sonucu venöz tromboza eğilim artar.

2.5.4. TEDAVİ

KBY de hemostaz testleri çoğu kez bozuk olmasına rağmen ciddi kanamalar sık değildir. Minor kanamaların spesifik tedavisi gerekli değildir. Bu nedenle KZ da bozukluğu düzeltmeye yönelik tedavi girişimi yapılmaz. Kanaması olan KBY 'li bir hastada yapılacak ilk iş; varsa aspirin ve NSAII gibi trombosit fonksiyon bozukluğu yapacak ilaçların kesilmesidir (73). Hastanın aldığı ilaçların platelet fonksiyonu üzerine olumsuz etkisi varsa kesilmelidir (74,75). Heparin kullanımına bağlı kanamalarda heparini diyalizle plazmadan elimine etmek mümkündür. Major kanaması olan veya kanama riski yüksek olup cerrahi operasyon planlanan hastalarda ise şu yöntemler uygulanabilir:

Diyaliz sıklığını artırmak: Kanayan ve kanama riski yüksek olan hastalarda diyaliz sıklığını artırarak kanama sıklığını ve ciddiyetini azaltmak standart bir tedavi yöntemidir (76). Bu trombosit fonksiyon bozukluğuna sebep olan üremik toksinleri kandan uzaklaştırarak KZ'nını düzeltir. PD, KZ'nını düzeltmekte ve trombosit fonksiyonlarını iyileştirmekte HD kadar etkindir. Ciddi kanaması olan, intrakraniyal ve oftalmik bölgeye kanayan veya kanama riski olan ve major cerrahiya hazırlanan hastalarda HD yapılırken heparin kullanımından

kaçınmak gerekir. Bazı riskli durumlarda PD iyi bir tedavi alternatifi olabilir (77). Kimi hastalarda yeterli diyalize rağmen üremik kanama eğiliminin multifaktöriyel olması sebebi ile KZ 'nın uzun kalabileceği unutulmamalıdır (78). Böyle durumlarda kanamayı önlemek için diğer yöntemler kullanılır.

Eritrosit kitlesini artırmak: Üremik hastalarda mevcut aneminin düzeltilmesi trombosit fonksiyonlarında belirgin şekilde düzelme sağlar. Eritropoetin kullanımı veya acil durumlarda eritrosit süspansyonu transfüzyonları ile Hct'nin %27-32 arasında tutulması yeterli hemostaz kontrolünü sağlar (79). Hct düzeylerindeki artışın KBY 'li hastalarda kan viskozitesini artırarak, tromboz, hipertansiyon, serebral semptomlar ve arteriovenöz fistül oklüzyon riskini artırabileceği unutulmamalıdır.

DDAVP ve Kriyopresipitat kullanmak: KZ uzun üremili hastaların %50-75'inde akut kanama durumunda, DDAVP infüzyonu ile kanama zamanı ve kanama semptomları kısa süreli kontrol altına alınabilir. DDAVP 0,3 ug/kg dozunda intravenöz veya subkutan olarak verilir (80). İntranasal kullanımda ise dozun endotel hücrelerinden salınan yüksek molekül ağırlıklı von Willebrand faktör multimerlerinin plazmada artması ile ilişkilidir (81). Geçici flüshing, baş ağrısı ve abdominal kramplar hastaların %50'sinde görülür. Su retansiyonu ve hiponatremi nadir fakat böbrek hastaları için önemli bir yanettir. Kriyopresipitat faktör VIII, fibrinojen, fibronektin ve vWF'den zengin bir plazma bölümüdür. Kriyopresipitat transfüzyonu, hasta plazmasında yüksek molekül ağırlıklı vWF düzeylerini artırarak trombosit fonksiyonlarını düzeltir ve KZ'nı düzeltir. Etkinliği 1-18 saat arasında değişir. Kriyopresipitatın piyasada değişik birçok preparatı olup hepsinin üremik hastalardaki etkinliği farklıdır. Akut kanamalarda etkinliği değişken ve güvenilir olması nedeniyle kullanılması pek önerilmez (82).

Trombositin damar duvarı ile etkileşimini konjuge östrojenlerle düzeltmek: Üremik kanamalarda konjuge östrojenin nasıl etkili olduğu çok iyi bilinmemektedir. Bu etkinin Prostaglandin I₂ sentezini azaltarak ve nitrik oksit mekanizmasını etkileyerek olduğu düşünülmektedir (83). KBY'li hastalarda oral, subkutan ve intravenöz yollarla verilen yüksek doz konjuge östrojenin (0,6 mg/kg/gün, toplam 5 gün süreyle) KZ'nını kısalttığı ve kanamaları azalttığı gösterilmiştir. Etkinliği 6. Saatte başlar ve 14 gün sürer. Maksimum etkinliğe 5-7 gün arasında ulaşılır. Oral olarak günde 50 mg dozda alımında klinik olarak etkin olduğu bildirilmiştir (84). Elektif majör cerrahiye hazırlanan üremili hastalarda postoperatif hemorajiyi önlemek amacıyla kullanılabilir.

2.5.5. TROMBOSİT FİZYOLOJİSİ

Trombositler, 7 ± 4.8 μm (femtolitre, fL) hacminde çekirdeksiz kan hücreleri olup normal hemostazda önemli rolleri vardır (85). Bunun için periferik kanda uygun sayıda olmaları (140000/ μL - 400000/ μL) ve fonksiyonlarının normal olması gerekmektedir. Trombosit sayı ve işlevlerindeki değişiklikler ciddi klinik sonuçlara neden olmaktadır. Bu hücrelerin sayı ve işlevlerinde azalma olduğunda kanamalar ortaya çıkarken, bazı trombositozlu hastalarda şiddetli tromboembolik ataklar görülebilmektedir.

2.5.5.a Trombopoez:

Trombositler, kemik iliğinin en büyük hücresi olan megakaryositler tarafından üretilir. Megakaryositler kemik iliğini bir ağ şeklinde sarmış olan vasküler sinüslerin üzerinde yer alırlar. İlk megakaryosit kompartmanı; megakaryosit progenitörleri ve megakaryositlerce oluşturulur (86). Megakaryosit progenitörleri erken megakaryositik kök hücre (BFU-MK) ve farklılaşarak koloni oluşturan birim megakaryositler (CFU-MK) olarak gruplandırılabilirler. Bfu-MK, fetal orjinli olup 50 ya da daha fazla megakaryosit içeren multifokal koloni üretir.

Bunlar CD34 ve HLA-DR eksprese ederler. CFU-MK, 3-50 hücre içeren unifokal koloniler oluştururlar (87).

Megakaryositler tek çekirdekli küçük hücrelerden, büyük çok çekirdekli hücrelere giderek olgunlaşırlar. Göbek bağı kanında yetişkin kanından daha yüksek konsantrasyonda megakaryosit vardır. Büyük megakaryositler küçük megakaryositlerden daha fazla trombosit üretirler; bu nedenle yenidoğan trombositlerinin yetişkinlerden daha az trombosit ürettiği kabul edilir.

Megakaryosit, poliploid bir hücredir. Yani, nükleusu 2N değerinin (diploidi) katları kadar deoksiribonükleik asit (DNA) içerir. Bu özellik, megakaryositopoez sırasında stoplazma bölünmesinin eşlik etmediği ardışık çekirdek bölünmeleri (endomitoz) nedeniyle ortaya çıkar. Endomitoz, megakaryositer seriye özgü bir bölünme özelliğidir. Genç megakaryositler çekirdek/stoplazma oranları yüksek, bazofilik hücrelerdir. Olgunlaştıkça asidofilik olup stoplazma büyüklüğü, çekirdek lobulasyonu ve kromatin yoğunluğu artar. Maturasyonunu tamamlamış bir megakaryositin çapı 35-160 µm arasındadır. Elektron mikroskopide bu hücrelerin en çarpıcı özelliği "demarkasyon membran sistemi" denilen yaygın stoplazmik membran ağıdır. Diğer megakaryosit organelleri, protein sentez elementleri olan endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği, mitokondri ve immatür formda sayısız serbest ribozomlardır. Ayrıca mikrotübüller, mikrofibriller, glikojen granülleri, yoğun (dense) ve geniş granüller de izlenir. Megakaryosit stoplazması içinde ileride serbestleşecek olan trombositlerin sınırlarını seçmek mümkündür. Megakaryositer serinin morfolojik olarak tanınabilen elemanlarının çoğalma yetenekleri yoktur; yalnızca maturasyon ve trombosit üretme özellikleri vardır (86). Megakaryositer serinin gelişim evreleri:

Erken "committed" prekürsörler: Proliferasyon ve maturasyon yetenekleri olan hücrelerdir.

Promegakaryoblast (PMkB): Erken prekürsörlere özgü bir özellik olan proliferasyon yetenekleri oldukça azalmış olup matürasyon yetenekleri devam etmektedir. Bu hücreler morfolojik olarak tanınamazlar; ancak megakaryosit ve trombositlere özgü trombosit peroksidazı, glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), von Willebrand faktörü (vWF) gibi yüzey ve stoplazmik işaretler taşımaları nedeniyle belirlenmeleri mümkündür.

Olgun megakaryositler: Yalnızca matürasyon yetenekleri vardır. Morfolojik olarak tanınabilen, matür megakaryositlerin 4 gelişim evresinden geçtikleri gözlenir:

Megakaryoblast (stage I) yüksek bir çekirdek/stoplazma oranına, dar ve bazofilik bir stoplazmaya sahiptir.

Promegakaryosit (stage II) hem stoplazma volümü hem de trombositlere özgü granüller artmıştır.

Stage III ve stage IV granüler megakaryositler bu serinin en olgun elemanları olup, trombosit üretimi bu aşamalarda izlenir. Stage III granüler megakaryositlerde çekirdek sıklıkla periferite itilmiştir. Stoplazma oldukça geniş ve yoğun düzeyde granülerdir. Stage IV granüler megakaryositlerin stoplazma sınırlarının düzensizleştiği görülür. Stoplazma tam olarak saptanamayan bir mekanizma ile trombositler oluşacak şekilde parçalandıktan sonra geriye kalan çıplak nükleus makrofajlar tarafından fagosit edilir.

Megakaryosit stoplazmasının trombositlere dönüşmesi konusunda değişik hipotezler ileri sürülmüştür. Daha çok kabul edilen akım modelidir. Buna göre in vitro kültürlerde megakaryositlerin ince uzantılar oluşturdıkları ve bu sırada demarkasyon membran sisteminin kaybolduğu gözlenmiştir. Birçok boğum yapan bu uzantılara proplatelet adı verilmiş, boğumların trombosit sınırlarını oluşturdıkları düşünülmüştür. Megakaryositlerin, in vivo şartlarda kemik iliğindeki venöz sinüslerden içeriye doğru uzanan benzer yapılar oluşturdıkları saptanmıştır. Kan akımının etkisiyle proplateletlerin boğum bölgelerinden

kopmalar meydana geldiği ve bu şekilde serbest kalan trombositlerin dolaşıma katıldıkları ileri sürülmüştür. Demarkasyon membran sisteminin bir trombosit membran rezervi olduğu düşünülmekle birlikte, trombosit membran yapısına nasıl katkıda bulunduğu henüz anlaşılabilmemiş değildir. Megakaryosit stoplazma zarı ve onun invajinasyonu sonucunda olduğu düşünülen demarkasyon membran sisteminin yapılarının trombosit membran yapısından farklı olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, trombosit membranının direkt olarak bu membran yapılarından oluşmadığı düşünülmektedir. Megakaryosit ve proplateletlerin de periferik kana çıkabildikleri, burada ve pulmoner dolaşımda fragmente olup trombosit üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak, kemik iliği dışına çıkan megakaryositlerin trombosit üretimindeki relatif katkıları henüz aydınlatılamamıştır. Trombositlerin, ilik megakaryositlerinde küçük tomurcuklar şeklinde pro-trombositler şeklinde olduğu ve bunlarında ilikten trombosit şeklinde serbestlendiği ileri sürülse de akciğerde bol megakaryosit görülmesi ile desteklenen başka bir görüşe göre; trombositler akciğerdeki megakaryositlerden sürtünme kuvveti ile serbestleşirler.

2.5.5.b Trombosit Üretimi'nin Düzenlenmesi: Birçok sitokinin megakaryositopoezde rol oynadığı gösterilmiştir. Etkileri megakaryositer seriye spesifik olmayan interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6), interlökin-11 (IL-11), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), lösemi inhibe edici faktör (LIF) ve stem hücre faktörünün (SCF) megakaryositopoez üzerinde sinerjistik katkıları vardır. Bu sitokinler (SCF, GM-CSF, IL-3, IL-6, IL-11, LIF) yalnızca megakaryositopoezin erken evrelerine etki etmekte ve trombopoietin yokluğunda morfolojik olarak normal yapıda megakaryositler üretememektedirler (88).

Megakaryositer serinin özgül sitokini olan trombopoietinin esas yapım yeri karaciğerdir. Trombopoietin (TPO), trombosit üretiminin tek olmayan fakat esas fizyolojik düzenleyicisi ve megakaryosit büyüme – gelişme evrelerinde potansiyel uyarıcıdır (89). TPO'yu kodlayan gen insan 3. kromozomunun uzun kolunda yerleşmiştir. TPO-mRNA 'sı esasen karaciğer ve

böbrekte olup, daha az olarak kemik iliği stromasında ekspresse edilir. TPO, megakaryosit progenitörlerinin yanı sıra eritroid, myeloid ve çok yönlü progenitörlerin de hayatta kalmasını ve proliferasyonunu uyarır. Sabit bir hızda sentezlenen bu sitokin hedef hücreleri olan megakaryosit ve trombositler tarafından metabolize edilmektedir. Trombopoietin, diğer sitokinlerin etkilerinin nötralize edildiği şartlar altında bile megakaryositopoezin bütün aşamalarını uyatabilmektedir. Faz I-II insan denemeleri, trombositopenik olmayan yetişkinlerde ve kemoterapi kaynaklı trombositopenili hastalarda TPO'nun trombosit uyarıcısı gibi davrandığını ortaya çıkarmıştır. Rekombinant TPO yenidoğan ve çocukların megakaryosit kolonilerinin büyümesini uyarmaktadır. Preterm yenidoğanların megakaryositleri term yenidoğanın megakaryositlerine göre TPO'ya daha duyarlıdır. Ancak tedavide rTPO kullanılmasının yararları ve risklerine ilişkin net bir bilgi yoktur. Eritropoetin ve TPO arasında yapısal benzerlik bulunduğu için şiddetli anemi durumlarında trombositoz olabilir.

2.5.5.c Trombosit Yapı ve Fonksiyonları:

Pıhtı oluşumuna katılıp tüketilmediği sürece bir trombositin ortalama yaşam süresi 7-10 gündür. Bu sürenin sonunda retiküloendotelyal sistem tarafından dolaşımdan temizlenir. Trombosit eskiden membran, hylomer ve granülomer adlı üç bölümde incelenirken morfolojik sınıflama artık fizyolojik fonksiyonlarına göre üçe ayrılarak incelenmektedir (90).

1. Kabuk (sitoskeleton) ya da Periferik Bölüm: Bu bölüm plazma membranı ve açık kanallar sisteminden (OCS, open canalicular system) oluşur.

2. Sol-gel Bölümü: Daha merkezde bulunan bu kısım trombosit sitoplazması ve kontraktıl protein olan aktin ağından oluşur.

3. Organeller Bölümü: Çeşitli trombosit granülleri, mitokondri, lizozom ve peroksizomlardan oluşur.

In vivo ortamda kanın subendotelial dokuya temasına neden olan bir damar zedelenmesi neticesinde önce damar duvarında vazokontraksiyon olur ve normalde disk şeklinde olan trombositler bir araya gelerek trombosit tıkaçını oluştururlar; buna primer hemostaz denir. Bu olay endoteldeki zedelenme sonucu açığa çıkan ekstrasellüler matriks moleküllerine (immobilize vWF, kollajen, laminin, fibronektin) trombositlerin yapışması ile gerçekleşir (adezyon). Adezyonu takiben, trombositler subendotelial matriks üzerinde birçok yeni reseptör-substrat bağlanması ile sıkı bir şekilde yayılırlar. Kollajen, adenosin difosfat (ADP), epinefrin, trombin gibi herhangi bir agonist trombosit yüzeyindeki reseptörüne yapıştığı zaman hücrede belirgin biyokimyasal değişikliklere neden olur. Aktive olması neticesinde trombositin şekli değişir ve diğer hücrelerle etkileşimleri uyarılır. In vitro şartlarda aktivasyonu takiben trombositin küresel bir şekil kazandığı ve birçok filopodial uzantıların ortaya çıktığı izlenir. Aktin iskeleti tarafından meydana getirilen bu şekil değişimi ile hücre yüzeyi ve trombositlerin birbirleri ile temas alanları artar. İşte, şekil değişiminin ve trombosit aktivasyonu neticesinde GPIIb/IIIa reseptöründe meydana gelen konfigürasyon değişikliğinin avantajıyla trombositler bu reseptörün ligandı olan fibrinojeni bağlamak suretiyle kümeleşirler (agregasyon). Agregasyonun ilk aşaması tersinebilir. Takiben, yoğun ve granül içerikleri salgılanır (sekresyon) ve bu granüllerin yapısında bulunan agonistlerin de katkısıyla agregasyon tersinemez hale gelir. Son olarak, damar kesisi bölgesinde trombositlerin de katkılarıyla oluşan pıhtının deney tüpünde olduğu gibi büzüşerek yara dudaklarını birbirlerine yaklaştırdığı kabul edilmektedir (retraksiyon). Pıhtı büzüşmesinde trombosit aktin iskeletinin görev yaptığı ve bu süreçte integrin GPIIb/IIIa'nın düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir (86) .

Trombosit Adezyonunun Moleküler Temelleri: Subendotelyal matriks yapısında trombositlerin yapışabildikleri proteinlerden bazıları Tablo 1'de gösterilmiştir. Matriks proteinlerinin adezyondaki işlevleri ile ilgili birkaç önemli noktaya değinmekte fayda vardır:

1. Subendotelyal matriks proteinlerin hepsi aynı adezif fonksiyonlara sahip değildir.
2. Değişik damarlardaki endotel ve subendotelyal matriks özellikleri farklı olabilir.
3. Trombositlerin adezyon yeteneğini etkileyen bir faktör olan kan akım hızı damar çapına bağlı olarak değişir. In vitro deneylerde vWF faktörünün akım hızının yüksek olduğu damar bölgelerinde trombosit adezyonunda önemli rol oynadığı, ancak düşük akım hızında adezyon için şart olmadığı gösterilmiştir.
4. Bazı adezyon proteinleri subendotelyal matriks yapısında bulunmaları haricinde trombosit sekresyon granüllerinde ve/veya plazmada da bulunurlar. vWF ve fibronektin her üç lokalizasyonda da bulunurlarken, trombospondin yalnızca trombosit granüllerinde izlenir.

Trombosit adezyon reseptörleri için değişik adlandırma sistemleri tanımlanmıştır. Membran proteinlerinin elektroforetik jel sistemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda bir glikoprotein bölgesinde farklı birkaç elektroforetik bandın bulunabileceği saptanmış ve bu bantlar glikoprotein bölgesini simgeleyen rakamın önüne eklenen harflerle simgelenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Trombosit adezyonunda rol oynayan başlıca subendotelyal matriks proteinleri

Matriks Proteini	Yorum
Kollajen	Bu proteinin bazı tipleri adezyon, agregasyon ve sekresyonda görev yapar
vWF	Bu büyük, multimerik proteinin adezyonda ve yayılmada önemli görevleri vardır
Fibronektin	Adezyon ve yayılmada görev yapar. Dimerik ya da multimerik yapıda bulunur
Trombospondin	Hem adezif hem de antiadezif özellikleri olan trimerik bir proteindir
Laminin	Adezyonda görev yapar
Mikrofibriller	Bazı matriks yapılarında demetler halinde bulunurlar

Tablo 2: Trombosit adezyon reseptörleri

Ligand	Reseptör
Kollajen	GPIa/IIa, GPIIb/IIIa, GPIV
Fibrinojen	GPIIb/IIIa
Fibronektin	GPIc/IIa, GPIIb/IIIa
Trombospondin	Vitronektin reseptörü, GPIV
Vitronektin	Vitronektin reseptörü, GPIIb/IIIa
von Willebrand faktörü	GPIb/IX, GPIIb/IIIa
Laminin	GPIc/IIa

GPIb/IX reseptörü trombosit adezyonunda önemli görevler yapar. Bu reseptörün GPIb ünitesi vWF' nü bağlamakla sorumludur. GPIX ünitesinin reseptör kompleksine katkısı tam olarak anlaşılamamıştır. vWF' nin GPIb 'ye bağlanan, matriks yapılarına (kollajen, mikrofibriller vb.) bağlanan, faktör VIII'e bağlanan bölgeler gibi değişik birçok fonksiyonel alt birimleri vardır (91).

GPIIb/IIIa reseptörü, integrin yapıdadır ve alfa, β olarak simgelenen heterojen alt üniteleri vardır. GPIIb/IIIa 'nın alfa alt ünitesi olan GPIIb (CD41) megakaryosit ve trombositlere özgüdür. Fibrinojen reseptörü olan GPIIb/IIIa trombosit agregasyonu için mutlaka gereklidir (92). GPIIb/IIIa trombosit stoplazma membranında en yoğun (protein kitlesinin %15'i) olarak bulunan proteindir. GPIIb/IIIa granül membranından eksprese edilir ve trombosit aktivasyonunu takiben granül ekzositozu ile hücre yüzeyine çıkar. GP IId/IIIa'ya bağlanabilen tek ligand fibrinojen değildir. Tablo 2' de görüldüğü gibi subendotelyal matrikste bulunan birçok adeziv protein de bu reseptöre bağlanabilmektedir. Bu nedenle GPIIb/IIIa' nın yalnızca trombosit agregasyonunda değil, adezyonda da rol oynadığı düşünülmektedir.

Trombosit Aktivasyonunun Moleküler Temelleri: Trombosit aktivasyonunun üç aşamada gerçekleştiği kabul edilir:

1) Uyarı: Agonistlerin ortaya çıkmasına yol açarak trombosit aktivasyonuna neden olan bir olay vardır. Agonistlerin trombositlere bağlanması bu hücrenin aktivasyonunu başlatır.

2) Hücre içindeki ikincil mesajcıların uyarıyı iletmeleri.

3)Cevap: Trombosit iskelet yapısının değişmesi (trombositin şekil değiştirmesi), trombositlerin fibrinojen aracılığı ile yapışıp küme oluşturmaları ve granül sekresyondur.

Trombosit aktivasyonunu başlatan agonistler zayıf ve güçlü olarak sınıflanırlar. Güçlü agonistler (kollajen, trombin vb.) agregasyonun engellendiği şartlarda dahi (örn. Glanzman trombastenisi) granül sekresyonunu uyarabilirler. Zayıf agonistler (ADP, epinefrin vb.) ise yalnız başlarına granül sekresyonunu uyaramazlar; ancak agregasyonu uyarabilirler (93). Agregasyon neticesinde sekresyon gerçekleşebilir. Karakterize edilebilen trombosit agonist reseptörleri, "G proteinleri ile asosiye olan reseptörler" gurubundandır ve yedi adet transmembran kıvrımı olan tek bir polipeptid yapıda olup oluşturdıkları uyarıyı ikincil mesajcılara iletirler. Trombosit aktivasyonu genellikle birden fazla ikincil mesaj sisteminin uyarılması ile sonuçlanır. En iyi bilinen iki ileti sistemi fosfoinozitid hidroliz yolu ve eikozanoid yoludur. Fosfoinozitid hidroliz yolu G proteini tarafından aktive edilen fosfolipaz C'nin trombosit membranının iç yüzeyinde bulunan fosfotidil inozitol 4,5-bifosfat'ı (PIP₂) parçalaması ile başlar. Açığa çıkan inozitol trifosfat (IP₃) ve diaçil gliserol (DAG) ikincil mesajcı olarak görev yaparlar. IP₃ yoğun tübüler sistemi etkileyerek, buradan stoplazma içine kalsiyum salınmasını sağlar. Sitolik serbest kalsiyum düzeyinin artması ve DAG'un direkt etkisi ile bir başka sinyal sistemi olan protein kinaz C (PKC) sistemi de uyarılır. PKC sinyal sisteminin trombositlerdeki rolü henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Sitolik serbest kalsiyum düzeyinin artışının bir diğer neticesi ise eikozanoid yolunun aktivasyonudur. Kalsiyum düzeyinin artışı ile uyarılan stoplazmik fosfolipaz A₂ yoğun tübüler sistem membranından ve belki de sitoplazma zarından araşidonik asit ayrılmasını sağlar. Araşidonik

asit stoplazmada başlıca tromboksan A2'ye (TxA2) metabolize edilir. Hücre dışına salınan TxA2 civardaki trombositleri de trombosit uyararak aktivasyonunun amplifiye olmasını sağlar. Sitozolik serbest kalsiyum düzeyinin artması ve PKC sisteminin aktivasyonu neticesinde inaktif durumda bulunan bazı trombosit enzimlerinin aktif duruma geçtikleri tahmin edilmekte, ancak bu enzim aktivasyonlarının nasıl bir mekanizma ile granül ekzositozuna, agregasyonu mümkün kılan aktin iskeleti reorganizasyonuna ve fibrinojen reseptör aktivasyonuna yol açtıkları bilinmemektedir. Özetlenen bu iki mekanizma trombosit morfolojisinin değişmesi ve fibrinojen bağlanması ile sonuçlanmakta, dolayısı ile agregasyon ortaya çıkmaktadır.

Son yıllarda trombosit aktivasyon mekanizması konusunda yeni bilgiler elde edilmiştir:

- 1) Trombosit aktivasyonu neticesinde sitozolik kalsiyum düzeyinin artışı ve PKC yolunun uyarılması ile sonuçlanan fosfoinozitol hidroliz yolu aktivasyonu dışında fosfoinozitol sentezi de uyarılmaktadır. Bu yolun ürünleri olan PIP2'ı ve fosfatidil inozitol 3, 4, 5-tri-fosfat'ın aktin filament reorganizasyonunda direkt olarak rol oynadıkları gösterilmiştir.
- 2) PKC sinyal iletim sisteminin uyarılmasının fibrinojen reseptörü olan GPIIb/IIIa'nın aktivasyonu ile sonuçlandığına dair yeni deliller elde edilmiştir.

Trombosit Agregasyonunun Moleküler Temelleri:

Trombosit agregasyonu enerji harcayan bir süreçtir. Agregasyonun gerçekleşmesi için intakt trombositler haricinde mutlaka olması gereken üç komponent daha vardır:

1. Trombosit agonisti: Agonist ile uyarılmayı takiben ilk anda trombositler diskoid yapıdan sferik forma dönüşür.

2. Divalan katyonlar: Trombosit agregasyonu için milimol düzeyinde konsantrasyonlarda kalsiyum ve magnezyuma ihtiyaç vardır. Kalsiyum GPIIb/IIIa'nın ligandlarına bağlanabilmesi için gereklidir.

3. Fibrinojen: Fibrinojen, fibrin oluşturma ve trombosit agregasyonunu desteklemesi dolayısıyla trombus oluşumunda iki ayrı role sahiptir. Uyarılmamış trombositlere çok az miktarda fibrinojen bağlanabilirken, ortama agonist eklenip uyarıldıklarında hücre başına 40 000 fibrinojen molekülü bağlanabilmektedir. Fibrinojenin komşu iki trombositin GPIIb/IIIa reseptörleri arasında köprü oluşturarak trombosit agregasyonunu sağladığı düşünülmektedir (94).

Agonistler GPIIb/IIIa reseptörünü indükleyerek latent durumdan, fibrinojen bağlayabilecek aktif duruma geçmesini sağlarken fibrinojen reseptörünü, fibrinojen ile GPIIb/IIIa'nın bağlanmasını da kalsiyum sağlar (95). Fibrinojen ile GPIIb/IIIa bağlanması başlangıçta tersinebilir bir reaksiyondur ve divalan iyonların ya da agonistlerin ortadan kalkması ile fibrinojen reseptöründen ayrılabilir. Uygun şartlar altında fibrinojen ile GPIIb/IIIa arasındaki bağlanma stabilize olarak tersinmez hale gelir. Bu dönüşüm kalıcı trombosit agregasyonuna yol açar. Kalıcı trombosit agregasyonunun moleküler mekanizması iyi bilinmemektedir. Bu aşamada, GPIIb/IIIa-fibrinojen kompleksinin trombosit iskeletine bağlandığı ileri sürülmektedir.

Tablo 3: Trombosit agonist reseptörleri

Agonist	Reseptör	Reseptörün Tipi
Trombin	Trombin reseptörüa	G proteinleri ile asosiye
Tromboksan A2	Tromboksan A2 reseptörü	G proteinleri ile asosiye
Epinefrin	alfa2-adrenerjik reseptör	G proteinleri ile asosiye
Platelet activating factor(PAF)	PAF reseptörü	G proteinleri ile asosiye

Vazopressin	V1reseptör	G proteinleri ile asosiye
ADP	?	?
Kollajen	GP1a/IIab	İntegrin

Trombosit Sekresyonunun Moleküler Temelleri:

Adezyon yapmış ve agregasyona başlamış olan trombositler değişik maddeler salarak diğer trombositler, kan hücreleri ve vasküler hücreleri uyarır ya da inhibe ederler. Trombosit sekresyon ürünleri oluşan trombusun mekanik özelliklerini değiştirebilir; pıhtılaşma sistemini, hücre adezyonunu ve vasküler hücrelerin çoğalmasını etkileyebilirler (93).

Yoğun granüller, en hızlı salgılanan trombosit organelleridir. Bu granüller içinde diğer trombositleri de etkileyerek ortama çeken ADP, diğer kan hücreleri için agonistik etkisi olan ATP ve vasküler tonusu etkileyen serotonin gibi biyojenik aminler bulunur. Yoğun granüller divalan katyonlar yönünden de zengindir. Ayrıca, yoğun granüllerde granülofizin olarak adlandırılan ve fonksiyonu henüz anlaşılamayan bir membran proteini de bulunmaktadır (96). Trombositler, alfa granüllerinin içinde vasküler hücrelerin çoğalma ve gen ekspresyonunu ve subendotelyal matriks molekülü sentezini etkileyen çok çeşitli peptid, adezif plazma proteinleri, pıhtılaşmada ve hücre adezyonunda rol oynayan birçok plazma proteini içerirler (tablo 4). Faktör V, megakaryositler tarafından da sentezlenebilmesi nedeniyle diğer plazma kökenli proteinlerden farklıdır (97). P selektin aktive olmuş trombositler ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan, lökosit migrasyonunda, lökosit ve trombosit ilişkilerinin düzenlenmesinde ve lökositlerin pıhtı bölgesinde toplanmasında görev yapan bir adezyon molekülüdür. İstirahat halindeki trombositlerin içinde granül membranında yerleşmiştir. trombosit aktivasyonunu takiben plazma membranında eksprese edilir. vWF'nün megakaryositler tarafından da sentezlenebildiği gösterilmiştir. Faktör XIII, trombosit stoplazmasında depolanır ve aktivasyonu takiben salınır. Faktör XIII fibrin monomerlerinin

polimerizasyonu, fibronektin gibi diğer trombus komponentlerinin fibrine bağlanması ve dolayısı ile pıhtı stabilizasyonundan sorumludur.

Trombositlerin bir diğer sekresyon organeli lizozomlardır. Lizozomlar, hidrolazlar ve heparatinaz gibi enzimler salarlar.

Diğer trombosit sekresyon ürünleri olan araşidonik asit deriveleri (TxA2 gibi), yoğun ve alfa granül ürünlerinden farklı olarak hücre içinde depolanmazlar. Yalnızca trombosit aktivasyonu takiben membran fosfolipidlerinin hidrolizi neticesinde sentezlenir ve salınırlar. Araşidonik asit ürünlerinin işlevleri diğer trombositleri ortama çekmek ve vasküler tonusu ayarlamaktır. Yoğun granüllerin stoplazma zarına füzyon yaparak içeriklerini boşalttıkları gözlenmiştir. Buna karşılık, alfa granül ekzositoz mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aktive trombositlerde P selektin gibi granül membran proteinlerinin plazma membranına katıldıklarının izlenmesi, bu granüllerin sekresyon sırasında direkt olarak periferik plazma membranına füzyon yaptıklarını düşündürmüştür. Ancak elektron mikroskopide, uyarılmayı takiben trombosit şekil değiştirirken mikrotübül kafesinin kasılması sonucunda diğer organellerle birlikte alfa granüllerinin çoğunun hücre merkezine doğru yer değiştirdiklerinin izlenmesi bu granüllerin boşaltılmasındaki temel mekanizmanın basit ekzositoz olmadığını kanıtlamaktadır (98,99).

Trombosit Fonksiyon ve Hastalıklarının Araştırılması:

Vasküler ya da trombosit nedenli kanamaların çoğunda trombositlerin sayılarında azalma saptanır. Ancak klinik olarak trombositopeniler gibi peteşi, purpura, kolay morarma, özellikle mukozalardan hafif-orta şiddette kanamaya neden olan durumların çok azında trombosit fonksiyon bozuklukları saptanır.

Tablo 4. Trombosit granülleri ve içerikleri

1. Dense Body(yoğun granüller): ATP, ADP, serotonin, kalsiyum, fosfat, guanin nükleotid, guanülofizin

2. Alfa Granüller:

a. Enzimler: α 1 antitripsin
 α 2 makroglobulin
 α 2 antiplasmin
C1-esteraz inhibitörü

b. Adezyon proteinleri: Fibrinojen
Fibronektin
VWF
Trombospondin
Vitronektin
GP IIbIIIa
P-Selektin

c. Büyüme faktörleri: PDGF (Platelet Derived Growth Factor)
TGF β (Transforming Growth Factor β)
Epidermal Growth Factor
Endotelial Growth Factor

d. Sitokin benzeri proteinler: IL 1 CD 40 Ligand
PF4 (trombosit faktör 4)
 β -Tromboglobulin (BTG)

e. Koagülasyon faktörleri: HMWK
Plazminojen
PAI-1
Faktör V
Faktör XI
Fibrinojen
Pr. S

3. Lizozomlar: β Galaktosidaz
 β Glukuronidaz
 α arabinosid
N-asetil glukozamidaz
Elastaz
Kolejenaz

Trombosit fonksiyon bozuklukları denildiğinde adezyon (yapışma), agregasyon (toplanma), sekresyon (salınma) ya da prokoagülan aktivitenin oluşum aşamalarından her hangi basamaktaki bozukluk ifade edilmektedir (100).

Kalitatif trombosit bozukluklarının **trombosit içi görevlerine** göre sınıflaması

A. Glikoprotein Bozuklukları

1. Gp IIb/IIIa eksikliği: Glanzmann Trombastenisi: (CD41/61) α IIb β 3
2. GP Ib, IX ve V eksikliği: Bernard Soulier : (CD 42b,c) (CD42, a)
3. GP Ib eksikliği: Trombosit Tip ya da pseudo vWF: (CD 42b, c)
4. GP Ia, IIa eksikliği: (CD49B/CD29)(α 2 β 1)
5. GP IV eksikliği: (CD36)
6. GP VI eksikliği

B. Anormal Membran-Sitoskeleton İlişkisi

WAS proteinin aktin proteini aktifleştirmesi

C. Granül Anormallikleri

1. Granül Bozukluğu
- 2 α ve α granül Bozukluğu
3. Gri trombosit hastalığı (α granül depo hastalığı)
4. Trombosit Quebec

D. Trombosit Koagülan Aktivite Bozuklukları

E. Sinyal İletisi ve Salınım Bozuklukları

1. Araşidonik Asit ve Tromboksan üretim bozuklukları

2. Fosfolipaz C, Ca mobilizasyon ve Ca cevap bozuklukları

3. Trombosit reseptör agonist ve sinyal ileti bozuklukları

Kalitatif trombosit bozukluklarının **kalıtsal ya da edinsel olmasına** göre sınıflaması
(100,101)

A-HEREDİTER TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI

1. Trombosit -agonist ilişkisi bozuklukları: Reseptör bozuklukları

Adrenalin reseptör bozuklukları

Kollajen reseptör bozuklukları

Tromboksan A2 reseptör bozuklukları

2. Trombosit -damar duvarı ilişkisi bozuklukları: Adezyon = yapışma bozuklukları

VWH

Bernard-Soulier Sendromu

3. Trombosit - Trombosit ilişkisi bozuklukları: Agregasyon = Kümeleşme bozuklukları

Afibrinojemi

Trombasteni (Glanzmann)

4. Trombosit salgılama bozuklukları

a. Depo havuz hastalığı:

δgranül

αgranül: Gri trombosit hastalığı

αδ granül

b. Kaba (dense) granül hastalıkları

May-Hegglin (albinism)

Hermasky-Pudlak sendromu

Chediak-Higashi,

TAR sendromu

c. Araşidonik Asit Yolağı bozuklukları

Araşidonik Asit salgılanmasında bozukluk

Siklooksijenaz eksikliği

Trombaksan yapım bozuklukları

Değişmiş nükleotid metabolizması

Glikojen depo hastalıkları

Fruktoz 1-6 difosfataz eksikliği

5. Normal granül deposu ve Tromboksan sentezi olan primer salgılama bozuklukları

Kalsiyum mobilizasyon bozuklukları

Fosfaditilinositol metabolizma bozuklukları

Myosin fosforilasyon bozuklukları

6. Trombosit -Koagülan protein ilişkisi bozuklukları

Trombosit yüzeyi ve Va ve Xa ilişkisi bozuklukları

7. Trombosit Faktör III eksikliği (Alport Sendromu)

8. Vasküler ya da Konnektif doku bozuklukları

Ehlers-Danlos

Pseudoksantoma elastikum

Marfan Sendromu

Osteogenesis imperfekta

Hereditär hemorajik telenjektazi (Osler-Weber- Rendu)

B. EDİNSEL TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI

1.Sistemik Hastalıklar

Üremi

Antiplalet antikor varlığı

Kardiopulmoner bypass

Diğer nedenler (kronik karaciğer hastalıkları, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP), saman nezlesi ve atopik astım, akut solunum yetersizliği, eosinofili ile seyreden nontrombositopenik purpura ve hyalüronik asit salgılayan WilmsTümörü)

2. Hematolojik Hastalıklar

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar

Lösemi ve MDS

Disproteinemiler

Kazanılmış vWH

3. ilaçlar

Aspirin ve diğer non-steroidal antienflamatuar ilaçlar

Antibiyotikler

Thienopiridinler

GPIIb/IIIa antagonistleri

Trombosit siklik nükleotid seviyesi ve fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar

Antikoagülan, fibrinolitik ve antifibrinolitik ajanlar

Kardiovasküler ilaçlar

Volüm genişleticiler

Psikotropik, anestezi ilaçlar ve kokain

Onkolojik ilaçlar

4. Yiyecekler ve katkı maddeleri

Omega 3'den zengin dietler

Çin yemekleri (siyah ağaç mantar)

Soğan, sarımsak (içerdiği ajoene maddesi)

Bazı baharatlar (kimyon)

Edinsel trombosit fonksiyon bozuklukları fizyopatolojik nedenlere bağlı sınıflandırılırsa:

1. Vasküler ya da Konnektif Doku Bozuklukları

C-Vitamin eksikliği (scurvy)

Amiloidoz

2. Adezyon bozuklukları

Kazanılmış vWH

Böbrek yetersizliği

İlaçlar (dipridamol)

2.5.6 TANIDA LABORATUAR

Trombosit fonksiyonlarını değerlendirilmesinde birçok yöntem ve test vardır. Ancak bu testler hem pahalı hem de zahmetli testler olup, en basit ve ucuzundan başlanarak en komplike olana doğru tercih edilmelidirler. Trombositopeni olmadığından emin olunmalı ve fonksiyon bozukluğu ile beraber olan trombositopeni varlığı incelenmelidir. Pıhtılaşma testleri yapılırken test sonuçlarını olumlu ya da olumsuz yönde etkileyen birçok faktör vardır. Antikoagülan tip ve miktarı, bileşenlerin pH'sı, ısısı, tüplerin cam ya da plastik olması, aggrogetrideki dönme hızı, trombosit sayısı ve yoğunluğu, fibrinojen düzeyi, hemoliz varlığı ve eritrosit kontaminasyonu, lipemi ve venöz kan alım yöntemleri bunlardan bir kaçıdır. Mutlaka testin nitelikli yapıldığından emin olunmalıdır. Sağlıklı bir tanı için kan alma, tp özellikleri, alınan kanın transferinin istenilen şartları sağladığından emin olunmalı en ufak bir şüphede test mutlaka tekrarlanmalıdır.

Tablo 8. Trombosit fonksiyon testleri

Periferik kan yayması
Trombosit sayısı, MPV(Ortalama trombosit hacmi)
Ivy- Mielke yöntemi ile in vivo kanama zamanı
Rumpel-Leede testi
Aggrogetre
Tam kan Aggrogetresi
RPFA (Rapid Platelet Function assay)
Kratzer –Born yöntemi ile in vitro kanama zamanı
Luminometrik olarak salgılama reaksiyonları
Sekresyon markerları (BTG, PF4)
Trombosit spesifik eicosanoid metabolitlerinin lm
Flow Sitometrik lmler

Pıhtı retraksiyonu

Tromboelastogram

I-Kanama zamanı testi: Temelde trombositlerin ve vasküler yapının bir fonksiyonu olan primer hemostazı değerlendirmeye yarayan trombosit fonksiyon bozukluklarının taranmasında en yaygın olarak kullanılan tetkiktir. Günümüzde kanama zamanının tayininde Mielke tarafından modifiye edilmiş Ivy yöntemi kullanılmaktadır (102).

Üst kola sfingomonometre takılarak 40mmHg basıncına şişirilir; ön kolun volar yüzüne emplate (örn. Simplate R, Organon Teknika GmbH, Germany) kullanılarak kesi yapılır ve kanamanın ne kadar sürede durduğuna bakılır. Testi yapan kişinin deneyimi, cilt sıcaklığı, venöz basınç, kesinin şekli gibi faktörler test sonuçlarını yanlış çıkmasına neden olabilmektedir. (50) Normal sınırları 2-9 dakikadır. Trombosit sayısı 100000/mm³ altına indiğinde kanama zamanında uzama görülür. Öyküde ilaç alımı mutlaka sorgulanmalıdır örneğin tek doz aspirin alımı KZ’de normale göre %50 uzama yapar. Kanama zamanını uzatan nedenler:

1. Trombositopeniler
2. Herediter ve akkiz trombosit fonksiyon bozuklukları
3. vWF eksikliği
4. Afibrinojemi ya da disfibrinojemi
5. Vasküler hastalıklar’dır.

Kanama diyatezi yönünden risk altındaki kişilerde bu tarama testinin operatif kanama düzeyini tahmin etmede yetersiz kaldığı bildirilmiştir. Mesela, böbrek biyopsisi yapılan

üremik hastalarda kanama zamanı ile subkapsüler kanama komplikasyonu arasında herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Bu sebeplerden dolayı kanama zamanının bir preoperatif tarama testi olarak kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir. Üremiklerde KZ 'daki uzama çoğu kez hafif veya orta derecede olabilse de bazen <30 dk gibi ciddi derecelere varabilir.

II. Trombosit fonksiyon analizi, (Platelet Function Analyzer PFA-100, Dade Behring, Liederbach, Germany): Son yıllarda primer hemostazın gerçekleştiği koşulların in vitro şartlarda taklit edilmesini mümkün kılan cihazlar üretilmiştir (103). Bu cihazlarda, yaralanmış bir damarı simüle edecek şekilde kollajen ve trombosit agonisti (ADP veya epinefrin) ile kaplanmış bir sentetik membranın ortasındaki 150 µm'lik deliklerin yüksek "shear stress" (akışkanlık gerilimi) ortamında hastanın trombositleri tarafından primer hemostatik tıkaç oluşturulmak suretiyle kapanma süresi ölçülmektedir. PFA'nın özellikle vWH ve bazı trombosit fonksiyonlarını belirlemede yüksek derecede sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. PFA, spesifitesi hakkında şüpheler olduğundan tarama testi olarak kullanılmasına ilişkin de kaygılar vardır. Ancak bazı çalışmalarda da vWF'e ilişkin trombosit disfonksiyonunun yüksek özgüllük ve duyarlılıkla tespit edilebildiği bildirilmiştir. İleriki yıllarda bu yöntemin trombosit fonksiyon bozukluklarının taranmasında kanama zamanının yerini alması mümkündür.

PFA-100 sistemi, Kratzer ve Born tarafından yapılan tarife uygun şekilde, sıratlı küçük hacimli tam kan örneklerinden trombosit fonksiyonunun hızla değerlendirilmesine olanak verir. Tek kullanımlık PFA-100 kartuşu, bir kapiller, bir örnek haznesi ve ortasında aralık bulunan biyokimyasal olarak aktif bir membrandan oluşan entegre parçada içermektedir. Antikoagülanlı tam kan, kapiller aracılığıyla örnek haznesinden membran açıklığına doğru aspire edilir ve bu işlem sırasında trombositler yüksek sürtünmenin oluşturduğu akım koşullarına maruz kalır. Membran, genellikle trombositlerin tutunduğu ilk matriks olduğu düşünülen bir subendotelyal protein olan kollojenle kaplıdır. Trombositlerin kollojene

tutunmasının trombosit aktivasyonu için ilk fizyolojik uyarımı tetiklediği düşünülmektedir. Buna ek olarak membran agregometri testlerinde trombositleri aktive etmek amacıyla fizyolojik agonist kollojenle birlikte yaygın olarak kullanılan epinefrin ve ADP ile kaplanmıştır. PFA-100 testinin başlangıcında, tetikleyici solüsyon uygulanarak membran ıslatılır. Daha sonra, agregometride olduğu gibi trombositler aktive olarak temas ettikleri ADP ya da epinefrin gibi agonistlerin üzerine granüllerini bırakırlar. Granül içeriğinin serbestlenmesinin ardından trombositler birbirine yapışarak agregatlar oluştururlar. Trombosit agregasyonu sonucunda membranın ortasındaki açıklıkta bir trombosit trombüsü oluşur ve kan akımını yavaş yavaş azaltarak engeller; böylece PFA-100 sistemi ile trombosit fonksiyonu ölçülmüş olur.

PFA-100 cihazı ile, testin başlangıcından, trombosit tıkaçının açıklığını kapatmasına kadar geçen süre belirlenir. Bu süreye kapanma zamanı (Closure time: CT) denir. CT analiz edilen kan örneğindeki trombosit fonksiyonunu bir göstergesidir. Beklenildiği gibi bu süre düşük trombosit sayısı ya da aktivitesi, plazmada von Willebrand faktörün yetersizliği akım süreci nedeniyle düşük hematokrit değerlerinden etkilenebilir. Kapanma zamanı daha önce yapılmış çalışmalara göre Epi/CT (Col/Epi) için 71-176 sn, ADP/CT (Col/ADP) için 70-169 sn olarak bulunmuştur (104). Epi/CT (Col/Epi) için 82-150 sn, ADP/CT (Col/ADP) için 62-100 sn olarak bulunmuştur. Kollajen/Epinefrin (Col/EPI) kartuşu: normal ve anormal platelet fonksiyon örneklerini ayırmak için kullanılır. Col/EPI kartuşu ile anormal sonuç varsa Kollajen-Adenozindifosfat (Col/ADP) kartuşu uygulanır. Col/EPI sonuçları daha duyarlıdır.

III. Trombosit Agregasyon ve Sekresyon Testleri:

Agregasyon testlerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması sonucunda in vitro cam bilye retansiyon testi, in vivo trombosit adezivite testi ve pıhtı retraksiyon testinin yalnızca tarihi önemleri kalmıştır. Trombosit agregasyonu 4 değişik metodla ölçülebilmektedir (105):

1. Turbidometrik (= Optik) Agregometri: Agonistler (ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin vb.) bir manyetik düzenele yardımıyla karıştırılan sitratla antikoagüle edilmiş trombositler zengin plazma örneğine eklenince trombositlerde şekil değişikliğini ve takiben agregasyonu indüklerler. Sonuçta, bulanık bir süspansiyonolan trombositler zengin plazma agregatlar oluştukça saydamlaşarak ışık geçirmeye başlar. Agregometre, trombosit süspansiyonunun ışık geçirgenliğindeki değişimi kaydeder. Geçirgenlikteki artış indirekt olarak agregatlar oluştuğunu gösterir.

2. İmpedans Agregometri: Bu sistemde trombositler zengin plazmanın yerine antikoagüle edilmiş tam kan kullanılır. Işık geçirgenliği yerine iki elektrod arasındaki elektriksel impedans (direnç) değişimi ölçülür. Uyarılan trombositler agregat olup elektrodla yapıştıkça impedans artar.

3. Sayım Yöntemi: Trombosit sayım yönteminde agonist ile stimölasyonu takiben tek başına duran trombositlerin sayısındaki azalma ölçülür. Rezidüel trombosit sayısı, agregat sayısı ve hacmi bir elektronik partikül sayıcı ya da akım sitometri cihazı yardımı ile ölçülür. Bu yöntem kullanılarak, agonist eklenmesinden 10 saniye sonra trombositlerin % 90'ının yaklaşık 100'er hücrelik agregatlar oluşturdıkları belirlenmiştir (ki bu kadar kısa bir sürede konvansiyonel agregometride belirgin bir değişiklik izlenemez). Trombosit sayım yöntemi daha çok deneysel amaçlarla kullanılan, klinik pratiğe girmeyen bir metoddur.

4. Fibrinojen Bağlanması Tetkik Edilmesi: Aktif GPIIb/IIIa reseptörü ile fibrinojenin bağlanması ¹²⁵I işaretli fibrinojen kullanılarak radioimmunoassay yöntemi ile tetkik edilebilir. Trombosit agregasyonu sırasında gerçekleşen yoğun granül, alfa granül ve eikozanoid sekresyonlarında ölçülebilmektedir. Böylece trombositlerin agregasyonları, aktivite düzeyleri ve fonksiyonel kapasiteleri konusunda fikir edinilebilir. Üremili hastalarda

agregometri ile yapılan trombosit agregasyon testlerinde ki bozukluklar hafif ve sonuçları değişken olup kanama riskini tahmin etmede işe yaramazlar.

a. Lumiagregometri: Lusiferin-lusiferaz kompleksi ateş böceklerinin ışık çıkarmasına olanak sağlayan substrat-enzim kompleksidir. Lusiferaz'ın lusiferin'i parçalayıp ışık ortaya çıkarması için ATP gereklidir. Trombosit agregasyonu sırasında, sekonder dalga ile eş zamanlı olarak yoğun granüllerden ATP salındığında ortamda lusiferin ve lusiferaz varsa ışımaya gerçekleşir. Açığa çıkan ışık lumiagregometre tarafından bir eğri şeklinde kaydedilir. Standart miktarda lusiferin ve lusiferaz varlığında ortaya çıkan ışık miktarı salınan ATP düzeyi ile korelasyon gösterir. Standart miktardaki ATP'nin açığa çıkardığı ışık miktarı bilindiğinde agregasyon sırasında salınan ATP'nin düzeyini basit bir orantı kurarak hesaplamak mümkündür.

b. Eikozanoid, Yoğun Granül ve Alfa Granül Ürün Düzeylerinin Immunoassay Yöntemleri ile Ölçülmesi: Bir yoğun granül ürünü olan serotoninin, alfa granülleri tarafından salınan PF-4, β -TG, trombospodin ve siklooksigenaz yolu ürünü olan TxA₂'nin plazma düzeyleri ve in vitro ortamda trombositler tarafından sekresyonları radioimmunoassay ya da "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) ile ölçülebilir.

IV. Flow sitometri (Akım sitometrisi): Trombosit yapı ve fonksiyonunu ölçmede kullanılabilmektedir. Flow sitometri, farklı floresan boyalara sahip monoklonal antikorlar ile hücre antijenlerinin belirlenmesini sağlayan bir cihazdır. Flow sitometri ile immünofenotiplendirme sırasında membran, sitoplazmik, nükleer antijenlerbirlikte analiz edilebilir. Hücrelerin izolasyonundan sonra bir veya daha fazla floresan bağlı monoklonal antikor ile hücre konjuge edilir. Flow sitometri özel klinik durumlarda trombosit fonksiyonlarının incelenmesinde, kalıtsal trombosit yüzey GP eksikliklerinin tanısında kullanılmaktadır. Trombosit fonksiyonlarını belirlemede altın standart olup spesifik ekipman

ve teknik donanım gerektirmektedir. Trombosit aktivasyonu sırasında hücre yüzeyinde ortaya çıkan (P-selektin ve trombospondin gibi) proteinlerin ve GPIIb/IIIa'nın fibrinojene bağlanmasıyla oluşan yeni epitopların antikorlar aracılığıyla saptanması trombosit aktivasyonunun saptanmasında kullanılmaktadır. Aynı zamanda trombosit yüzey glikoproteinlerinde eksiklik olup olmadığı da saptanabilmektedir (Glanzman trombastenisinde GPIIb/IIIa reseptörlerinin eksikliği gibi). Akım sitometrisi ayrıca dense granüllerin (mepakrin uptake veya salınımı), agregasyon, mikropartikül oluşumu ve trombosit prokoagülan aktivitesinin ölçümünde de kullanılmıştır. Akım sitometrisinin diğer bir kullanım yeri ise ITP ve ilaca bağlı trombositopenilerde trombosit otoantikorlarının saptanmasıdır. Ancak ITP'de spesifitesi düşüken, ilaca bağlı antikorların saptanmasında çok daha spesifik olarak kullanılabilir. Akım sitometrisi ile RNA'ya bağlanabilen "thiazole orange" boyası kullanılarak RNA içeriği fazla olan trombositler (retiküllü trombositler) ölçülebilir. Genç trombositlerin RNA içeriklerinin fazla olması, bu tekniğin trombositopeninin yıkımın artmasına veya yapımın azalmasına bağlı olduğunu anlamada kullanılabilmesini sağlamaktadır. Bazı trombositopenili olgularda kemik iliği inceleme gereksinimi ortadan kaldıracaktır. Flow sitometri yöntemi ile glikoprotein molekülleri monoklonal antikorlar bağlanması yöntemi ile ölçülür. Bu çalışmada bakılacak antijenler Akım sitometri'de aktif GPIIb/IIIa reseptörüne karşı üretilmiş işaretli antikorların trombositlere bağlanması agregasyonu belirlemek amacıyla sıklıkla kullanan yöntemlerdir.

CD41 antijeni (GPIIb) molekülü platelet agregasyonu ve veya hücresel adezyonla ilişkili hastalıklarda megakaryositlerden salınır. CD 41 molekülü CD41/CD61 ile kompleks yapmıştır ve glikoprotein IIb/IIIa olarak bilinir. Glazman trombastenisinde bu kompleks yoktur ya da sekresyonu azalmıştır. Fibrinojen reseptörü olan GPIIb/IIIa trombosit agregasyonu için mutlaka gereklidir. Yokluğunda trombosit agregasyonu gerçekleşmez. Bu kompleks trombosit sitoplazma membranında en yoğun olarak bulunan proteindir. Granül

membranındanda sekrete edilir ve trombosit aktivasyonunu takiben granül ekzositozu ile salınır. Bu kompleksin sadece agregasyonda değil adezyonda da rol oynadığı düşünülmektedir.

CD61 antijeni (GPIIIa) platelet glikoproteinidir. CD41 ile kompleks yapar. (GPIb /IIIa) megakaryositlerden ekspresse olur.

CD42a antijeni (GPIX) transmembran glikoproteinidir. Megakaryosit ve plateletlerden salınır. GPIb/GPIX kompleksinin bir parçasıdır. Trombosit adezyonunda görev yapar. GP IX'un reseptör kompleksine katkısı tam olarak anlaşılamamıştır.

CD42b antijeni (GPIb-alfa) membran glikoproteinleridir. Megakaryosit ve plateletlerde bulunur. GP Ib ünitesi vWF'ü bağlamakla sorumludur.

3.MATERYAL VE METOD

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyaliz Ünitesi 'nde periton diyalizi ve hemodiyaliz tedavisi almakta olan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar ile Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde evre 3 ve evre 4 olarak takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Çalışma, yerel etik kurul onayı ve çalışmaya alınan her hastanın bilgilendirilmiş onamları alınarak yapıldı.

3.1.Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 60 olup; bunların 7'si (% 11,6) hemodiyaliz, 31'i (% 51,6) periton diyaliz tedavi programında idi. Kalan 22 hastanın 8'i (% 13,3) evre 4 KBY, 14'ü (% 23,3) de evre 3 KBY olarak izleniyordu. Çalışmaya alınan hastaların 30'u (%50) kız, 30'u (%.50) erkek idi. Yaş ortalamaları $12 \pm 4,6$ (2-19) yıl idi.

Demografik özellikler olarak yaş, cinsiyet, kronik böbrek yetmezliği evresi, vücut ağırlığı, boy, vücut yüzey alanı, almakta olduğu diyaliz tipi, periton diyaliz modeli ve diyalizat tipi ile ne kadar süredir diyaliz tedavisi almakta olduğu kaydedildi. Vücut ağırlığı peritonda diyaliz sıvısı bulunmazken kaydedildi. Hastaların almakta olduğu tüm ilaçlar jenerik ismi, preparat ismi ve dozu (mg/kg /gün) ile birlikte kaydedildi. Hastaların anlamlı mukokütanöz kanama semptomları; Int. Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) kriterleri sorgulanarak kaydedildi.

Bu kriterler;

- Travma olmaksızın ≥ 2 epizod veya >10 dk kompresyonla durmayan ya da kan transfüzyonu gerektiren burun kanaması
- Minimal travmayla ya da travma olmaksızın tıbbi tedavi gerektiren cilt kanaması
- Önemsiz bir yaralanma ile > 15 dakikada sonlanan ya da yaralanmanın 7 günü içinde spontan tekrarlayan uzamış kanama
- Tıbbi tedavi gerektiren veya akut/kronik anemiye yol açan, uterus lezyonu ile açıklanamayan menoraji
- Diş çekimi, dudak ya da dilin ısırılması ile tıbbi tedavi gerektiren oral kanama
- Tıbbi tedavi gerektiren veya akut/kronik anemiye yol açan, ülserasyon, portal hipertansiyon ile açıklanamayan spontan GİS kanaması

(tx yoksa ≥ 2 semptom, tx gerekirse 1 semptom, en az 3 farklı olay olması).

Çalışmaya alınan hastalardan 2'sinin menometroraji yakınması vardı ancak bu kriterlere göre değerlendirildiğinde hastalarımızın hiçbirinin anlamlı mukokütanöz kanama semptomları yoktu.

Hemodiyaliz grubu (n=7)

Hemodiyaliz grubu 4 kız ve 3 erkek hastayı içermektedir. Bu hastaların 1'i hariç 5'i rekombinant eritropoetin (rHuEpo haftada 2 ya da 3 kez 750-1500 Ü arasında); 1 hasta da darbopoetin 20 mcg/hafta kullanmaktaydı. 7 hastanın sadece 2 tanesine ferric hydroxylsucrose (1ve 3 dozda 25 mg IV) olmak üzere demir replasman tedavisi alıyordu. Bu hastalardan 1'i ise SSRI 0,5 mg/gün, 4 tanesi Enalapril 10-20 mg/gün, 2 'si Amlodipin 10mg/g, 1'i de Propranalol 150 mg/gün dozda ilaç alıyordu.

Periton diyalizi grubu (n= 31)

Periton diyalizi alan, 13 (% 42) kız ve 18 (% 58) erkek toplam 31 hasta vardı. Buna göre 23 (% 38,3) hasta sürekli ambulator periton diyalizi (SAPD), 3 (% 5) hastaya gece aralıklı periton diyalizi (GIPD), 5 (% 8,3) hastaya da sürekli siklik periton diyalizi (SSPD) uygulanmaktaydı.

Bu hastaların kullandıkları ilaçlar ise şöyle idi; 21 hasta rekombinant eritropoetin (rHuEpo) haftada 2 ya da 3 kez 500-4500 Ü, 7 hasta darbopoetin 5-120 mcg/hafta kullanmaktaydı. 25 hasta ferroglycine sulfate 30-550 mg/gün (peroral) ile demir replasman tedavisi alırken; antihipertansif tedavi olarak hastaların 12'si Amlodipin 2,5-20 mg/g, 11 tanesi Enalapril 2,5-20 mg/gün, 2'si de Propranalol 50-100 mg/gün, 7 'si furosemid 40 mg/gün kullanıyordu. 3'ü hasta da trimetprim-sulfometaksazol 40 mg/gün ile antibiyotik profilaksisi alıyordu. 1 hasta ise seratonin geri alım inhibitörü (SSRI) 10 mg/gün dozda kullanıyordu.

Prediyaliz grubu (n=22)

Bu grupta Evre 3 KBY olarak izlenen 14 (% 63) hasta ile Evre 4 KBY olarak izlenen 8 (% 27) hasta yer almaktaydı. Bu hastaların kullandıkları ilaçlarda ayrıntılı olarak kaydedildi.

Evre 4 KBY hastalarının 5 tanesi ferroglycine sulfate 60-550 mg/gün (peroral) ile demir replasman tedavisi, 2 'si furosemid 40 mg/gün, 4 tanesi Enalapril 5-10 mg/gün ve 2 hasta da trimetprim-sulfometaksazol 40-80 mg/gün alıyordu. Hastalardan hiçbiri rekombinant eritropoetin veya darbopoetin kullanmıyordu.

Evre 3 hastaların kullandıkları ilaçlar ise; 1 hasta rHuEpo 3000 Ü/hafta, 6 tanesi ferroglycine sulfate 10- 515 mg/gün, 1'i furosemid 20 mg/gün, 3 tanesi Enalapril 5-10 mg/gün ve 3 hasta da trimetprim-sulfometaksazol 40 mg/gün alıyordu

Kontrol grubu (n=31)

Bu grupta 15 (% 48) .kız ve 16 (% 52) erkek hasta olup; yaş ortalaması 11,87±4,9 (2-20) yıl idi. Bu grup; bilinen bir kanama diyatezi ve kan hastalığı olmayan, karaciğer hastalığı, ilaç kullanım öyküsü olmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

3.2.Hematolojik ölçümler

Tüm hastaların aylık kontrollerinde kan örnekleri alındı. Periton diyalizi hastalarının örnekleri diyaliz öncesinde, hemodiyaliz hastalarının örnekleri ise diyaliz işlemei öncesi heparin infüzyonu yapılmadan önce ve diyaliz işleminin bitiminde alındı. Tam kan sayımı yapılarak; hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, MPV değeri kaydedildi. Koagülasyon testleri ile PZ, APTZ, fibrinojen bakıldı. PFA-100 testi ile col-EPİ ve col-ADP bakıldı.

Parametrelerin normal değerleri labratuvarımızın normal aralığı olarak kabul edildi. Trombosit sayısı; 150000-450000/ μ L, MPV; 7,4-10,4 μ m (femtolitire, fL), Col-EPİ; 82-150sn, Col-ADP; 62-100 sn, fibrinojen; 190-400mg/dl olarak alındı.

PFA 100 için kan örneklerinin toplanması ve Hazırlanması

PFA-100 için; damar delme yöntemi ile kan alımı 21 G ya da daha büyük lümenli (20-19 G) bir iğne ile yapılmış olup; kan, % 3,8 ya da % 3,2 tamponlanmış sitrat içeren (1 kısım antikoagülan 9 kısım kan) silikonlu cam tüpe alındı. Tüp 3-4 kez yavaşça çevrilerek antikoagülanın yeterince karışması sağlanan kan örnekleri labratuvara ulaştırılarak oda sıcaklığında (+16 - +26°C) çalkalanmadan bekletildi ve bu koşullarda 4 saat içinde çalışıldı. Kan örnekleri aşağıdaki kitlerle çalışıldı.

Dade PFA100 Kollojen/ Epinefrin kartuş: 2 μ g tip 1 at kollojeni ve 10 μ g epinefrin bitartarat ile kaplanmış membran içeren kartuş ünitesi

Dade PFA100 Kollojen/ ADP kartuş: 2 μ g tip 1 at kollojeni ve 50 μ g ADP ile kaplanmış membran içeren kartuş ünitesi

Dade PFA100 tetikleme solüsyonu: 11 ml suda% 0,9 NaCL içeren tetikleyici çözelti bulunan flakon içermektedir.

Flow sitometri analizi için kan örneklerinin toplanması ve hazırlanması

Hemodiyaliz hastalarının diyaliz öncesi alınan kan örnekleri heparin infüzyonu yapılmadan hemen önce alınıp diyaliz sonrası kan örnekleri de diyaliz bitiminde alındı. Hastalardan kan alma işlemi sırasında venöz stazın minimal olmasına dikkat edildi. EDTA 'lı tüpe alınan 2 cc kan örneği yarım saat içerisinde labratuvara ulaştırıldı. Oda ısısında 5 dakika 3000 devirde santrifüj edildi. Süpernatant asire edilip 1 ml PBS eklendi, üzerine 10 ml sodyum azid ve 10 ml FCS eklendi. Hücreler PBS ile bir kere yıkanıp 20-25 ° C ısıda 3000 devirde 5 dakika daha santrifüj edildi ve süpernatanta yine 1 ml PBS eklendi. Flow sitometri yöntemiyle Fluorescein Isothiocyanate (FITC) ve phycoerythin ile konjuge edilmiş monoklonal antikorları kullanılarak CD41, CD42a, CD42b, CD61 bu moleküllerin ekspresyonu ölçüldü. Bu analizde kullanılan kitler;

IQ Test CD41- PE (R- phycoerythin) Beckman Coulter: GP IIb

IQ Test CD61- PE (R- phycoerythin) Immunotech Coulter: GPIIIa

IQ Test CD42a FITC (fluorescein isothiocyanate) Beckman Coulter: GP IX

IQ Test CD42b - PE (R- phycoerythin) Beckman Coulter: GP Ib-alfa

3.3.Biyokimyasal ölçümler

Hastaların aylık kontrollerinde kan kreatin, BUN, Ca, fosfor, ALP, PTH, Mg, demir, ferritin, total demir bağlama kapasitesi, kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, CRP düzeyleri kaydedildi. Hemodiyaliz hastalarının diyaliz öncesi alınan kan örnekleri heparin infüzyonu yapılmadan hemen önce alınıp diyaliz sonrası kan örnekleri de diyaliz bitiminde alındı.

Mevcut verilerle CaX P değeri, transferin saturasyonu ve düzeltilmiş Ca değerleri hesaplandı.

Transferrin saturasyonu (%)= Serum Fe(μ g/dL) x 100/ TDBK(μ g/dL)

Düzeltilmiş Ca=Ca (mg/dl)+ (4-albumin) 0.8 gr/dl

KBY 'li hastalarda hematolojik ve biyokimyasal hedef parametreler şöyle kabul edilmiştir. Hemoglobin > 11g/dl, Htc >%40, Ferritin >100ng/ml, TS >%20, Ca(8,5-10,5), P (3,5-5,5), CaXP <55mg²/dl², PTH (150-300pg/ml), Kolesterol <200 mg/dl, TG<150mg/dl, LDL<160mg/dl, HDL>35 mg/dl, CRP <0,mg/dl, Kt/vüre ise hemodiyaliz için>1,2, periton diyalizi için >1,8 olarak baz alınmıştır (146)

3.4.Rezidüel renal fonksiyon

Diyaliz tedavisi alan hastalar için 24 saatlik idrar/ m^2 ve rezidüel ortalama klirens ($\text{üre} + \text{creatin}$)/2 değerleri kaydedildi. Rezidüel renal fonksiyon 24 saatlik idrar örneğinde aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$K = (C_i \times V) / (C_p \times t)$$

$$K = \text{Klirens}$$

$$C_i = \text{idrar kreatinin}$$

$$V = 24 \text{ saatlik idrar volümü}$$

$$C_p = \text{plazma kreatinin}$$

$$t = \text{idrar toplama süresi (dk)}$$

3.5. Diyaliz yeterliliği göstergeleri

24 saatlik idrar ve diyalizat örnekleri toplanarak, diyaliz yeterliliğinin göstergesi olan 24 saatlik, $Kt/V_{\text{üre}}$ /renal kreatin klirensi, total Kt/V / total kreatinin klirensi ve rezidü ortalama klirens ($\text{üre} + \text{creatin}$)/2 hesaplandı.

$Kt/V_{\text{üre}}$ Dağılım volümüne göre normalize edilen üre klirensi olan $Kt/V_{\text{üre}}$ 'nin hesaplanması için 24 saatlik idrar ve diyalizat örneklerinde üre nitrojen klirensi belirlendi ve toplam değer total vücut suyuna bölündü.

Total kreatinin klirensi: Haftalık total kreatinin klirensini belirlemek için günlük kreatinin klirensi 7 ile çarpıldı.

Periton diyalizi için;

hemodiyaliz için;

$$Kt/V_{\text{üre}} = (KR + KD) / TVS$$

$$KR = (C_i \times V_i) / C_p$$

$$KD = (C_d \times V_d) / C_p$$

$$KR = \text{Renal üre nitrojen klirensi (L/gün)}$$

$$KD = \text{Diyalizat üre nitrojen klirensi (L/gün)}$$

$$TVS = \text{Total vücut suyu}$$

C_i = İdrar üre nitrojen konsantrasyon

V_i =24 saatlik idrar volümü (L)

C_p =Plazma üre nitrojen konsantrasyonu

C_d =Diyalizat üre nitrojen konsantrasyonu

V_d =24 saatlik diyalizat drenaj volümü

İSTATİSTİK

Elde edilecek veriler SPSS istatistik programında değerlendirilecek, sayısal değerler $\pm$ standart deviyasyonlar, kategorikal değişkenler yüzdeler ile ifade edilecektir. Çalışma öncesi ve sonrası sayısal değerlerin karşılaştırılmasında wilcoxon signed runk testi, kategorikal değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testleri, parametreler arası kolerasyonların belirlenmesinde nonparametrik spearman testleri, many withman testi kullanıldı.

4.BULGULAR

Temel bulgular

Demografik ve Antropometrik veriler

Çalışmaya alınan 60 hasta ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.1 'de verilmiştir. Hastaların 30'u (%50) kız, 30'u (%50) erkek idi. Yaş ortalamaları hasta grubunda $12\pm4,6$ (2-19) yıl, kontrol grubunda ise $11,87\pm4,9$ (2-20) yıl idi.

Tablo 4.1.Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı

	Erkek %	Kız %	Ortalama $\pm$ SD(alt-üst değer)
Tüm hastalar	30 (% 50)	30 (%50)	$12\pm4,6$ (2-19)
Kontrol grubu	16 (%52)	15 (%48)	$11,87\pm4,9$ (2-20)

Hastaların antropometrik ölçümlerinin alt ve üst değerleri ile ortalama ve standart sapmaları tablo 4.2' de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların antropometrik ölçümleri

n=	Ortalama $\pm$ SD	Alt değer	Üst değer
Vücut ağırlığı(kg)	$28,95\pm13,11$	5,6	62
Boy(cm)	$126,63\pm25,28$	67	165,2
Vücut alanı(kg/m ²)	$0,961\pm0,337$	0,30	1,67

Hasta gruplarının dağılımı

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı 60 olup; bunların 7'si (% 11,6) hemodiyaliz, 31'i (% 51,6) periton diyaliz tedavi programında idi. Kalan 22 hastanın 8'i (% 13,3) evre 4 KBY, 14'ü (% 23,3) de evre 3 KBY olarak izleniyordu. Hasta gruplarının dağılımı tablo 4.3 ' de verilmiştir. Periton diyalizi alan hastaların aldıkları tedavi modeline göre olan dağılımlarında aynı tabloda gösterilmiştir. Buna göre 23 hasta (%38,3) sürekli ambulator periton diyalizi (SAPD) , 3 hastaya (%5) gece aralıklı periton diyalizi (NIPD), 5 hastaya (%8,3) sürekli siklik periton diyalizi (SSPD) uygulanmaktaydı.

Tablo 4.3. Hasta gruplarının dağılımı

		n	tüm hastalar içinde % değeri	Diyaliz grubu içinde % değeri
Tüm hastalar		60	100	
Hemodiyaliz hastaları		7	23,3	18,4
Periton diyalizi hastaları	SSPD	5	8,3	13,1
	SAPD	23	38,3	60,5
	NIPD	3	5	7,8
Prediyaliz hastaları	Evre3	14	23,3	
	Evre 4	8	13,3	

Hastaların aldıkları tedavi

Çalışmaya katılan hastaların 33 'nün (% 55) hipertansiyonu saptanmış olup antihipertansif tedavi almaktaydı. Bu hastaların aldıkları antihipertansif ilaçlar 22 (%36,6) hastada kalsiyum kanal blokörü, 14 (%23,3) hastada ACE inhibitörü, 10 (%16,6) hastada furosemid ve 5 (%8,3) hastada ise beta blokördü. Ayrıca bu hastaların 9'u (% 15) idrar yolu enfeksiyonu profilaksisi

için trimetoprim-sulfametaksazol, 3 'ü (% 5) antidepresan olarak seratonin geri alım inhibitörü (SSRI) ve 10 (% 16,6) 'u da hiperlipidemiye yönelik olarak atorvastatin kalsiyum kullanıyorlardı. Çalışmaya alınan hastalar anemiye yönelik olarak demir ve eritropoetin tedavisi alıyorlardı. Eritropoetin tedavisini; 27(%45) hasta, rekombinan human eritropoetin (rhuEPO) olarak alırken, hastaların kullandıkları doz $2518,52 \pm 1351,5$ Ü/kg/hafta (min: 500- max: 6000) idi. 8(%13,3) hasta darbopoetin olarak almaktaydı. Aldıkları darbopoetin doz ise $30,63 \pm 37,55$ mcg/hafta (min: 5- max: 120) olarak hesaplandı. Hastaların 41'i (%68) demir tedavisini peroral $177,68 \pm 150,26$ mg/kg/gün (min: 10- max: 550) olarak alırken 3(%5) tanesi de intravenöz olarak $13,3 \pm 5,77$ mg/hafta 3 dozda (min: 10- max: 20) almaktaydı. Hastaların diyaliz süresi $30,28 \pm 21,81$ ay (min: 2, max: 89 ay), diyalizat tipleri ve almakta oldukları ilaçlarda tablo 4.4 de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Hastaların aldıkları tedavi

		Ortalama $\pm$ SD(alt,üstdeğer)/n	%	
Diyaliz Süresi(ay)		30,28 $\pm$ 21,81 (2-89)		
Diyalizat tipi	1,36	14	% 45	
	1,5	8	% 25,8	
	2,27	4	% 12,9	
	2,5	5	% 16,1	
Antihipertansif Tedavi varlığı	Furosemid	10	% 16,6	n=30 %50
	Ca kanal blokörü	22	% 36,6	
	Ace inhibitörü	14	% 23,3	
	Beta blokör	5	% 8,3	
epo varlığı	rhuEPO	2518,52 $\pm$ 1351,5 (500-6000)	%43,3	
	darbopoetin	30,63 $\pm$ 37,55 (5-120)	%13,3	
Demir tedavisi	fe (peroral)	177,68 $\pm$ 150,26 (10-550)	%71,6	
	Fe(iv)	13,3 $\pm$ 5,77 (10-20)	%0,3	
Almakta olduğu ilaçlar	Tm-smz	9	% 15	
	SSRI	3	% 5	
	lipitor	10	% 16,6	

Trombosit Fonksiyonu

Çalışmaya alınan hastalara ve kontrol grubundaki sağlıklı bireylere flow sitometri yöntemi ile bakılan monoklonal antikor CD41, CD42a, CD42b, CD61 değerleri aşağıdaki gibidir (Tablo4.5). Hasta gruplarına göre olan dağılımları da tablo 4.6 da ve tablo 4.7 de verilmiştir.

Tablo 4.5 Hastalar ve kontrol grubunun monoklonal antikor değerleri

	CD41	CD42a	CD42b	CD61
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
Tüm hastalar	91,39±9,75	98,84±2,01	96,24±3,18	99,09±1,1
Kontrol grubu	92,3 ±4,9	98,7±1,78	94,44±4,04	99,19±0,60
Toplam	91,72±8,4	98,79±1,93	95,63±3,85	99,13±0,96
P<0,05	0,375	0,271	0,020	0,355

Tablo 4.6 Hastaların grup içi dağılımlarına göre monoklonal antikor değerleri

		CD41		CD42a		CD42b		CD61	
		Mean ± SD	P<0,05		P<0,05		P<0,05		P<0,05
Hemodiyaliz hastaları		96,37 ±3,79	0,028	98,11 ±2,29	0,797	96,41±2,66	0,228	99,47±0,5	0,126
Periton diyaliz hastaları		92,11 ±8,13	0,291	99,29 ±0,62	0,128	96,57±2,57	0,032	98,98±1,15	0,927
Prediyaliz hastaları	Evre3	84,97 ±14,12	0,091	99,15 ±0,68	0,834	96,25±3,5	0,088	99,35±,59	0,337
	Evre 4	95,46 ±2,74	0,149	97,21 ±4,75	0,442	94,83±5,07	0,414	98,76±1,79	0,402
Kontrol grubu		92,3 ±4,9		98,7 ±1,78		94,44±4,04		99,19±0,60	

Tablo 4.7 Diyaliz alan ve almayan hasta gruplarının monoklonal antikor değerleri

	CD41		CD42a		CD42b		CD61	
	mean $\pm$ SD	p	mean $\pm$ SD	p	mean $\pm$ SD	p	mean $\pm$ SD	P
Diyaliz hastaları	92,9 $\pm$ 7,66	0,107	99,07 $\pm$ 1,17	0,223	96,54 $\pm$ 2,55	0,026	99,07 $\pm$ 1,07	0,570
prediyaliz	88,78 $\pm$ 12,35	0,620	98,45 $\pm$ 2,95	0,581	95,73 $\pm$ 4,08	0,093	99,14 $\pm$ 1,17	0,254
Kontrol grubu	92,3 $\pm$ 4,9		98,7 $\pm$ 1,78		94,44 $\pm$ 4,04		99,19 $\pm$ 0,60	

Hastaların flow sitometri verileri kontrol grubu CD ortalama $\pm$ SD değerlerine göre karşılaştırıldı ve yüzey antijenlerinin göre normal, düşük ve yüksek olarak hasta sayısı ve hasta yüzdesi hesaplandı. Bu veriler Tablo 4.8 de gösterildi.

Tablo 4.8 Diyaliz alan ve almayan hasta gruplarının monoklonal antikor dağılımı

	Periton diyalizi			Evre 3			Evre 4		
	N:31			N:14			N:8		
n/ %	düşük	normal	yüksek	düşük	normal	yüksek	düşük	normal	yüksek
CD41	7 %22,6	12 %38,7	12 %38,7	7 %50	5 %35,8	2 %14,2	0 %0	5 %62,5	3 %37,5
CD42a	0 %0	31 %100	0 %0	2 %14,2	10 %71,6	2 %14,2	2 %25	6 %75	0 %0
CD42b	1 %3,2	20 %64,5	10 %32,3	2 %14,2	10 %71,6	2 %14,2	2 %25	5 %62,5	1 %12,5

CD61	4	26	1	1	8	5	1	6	1
	%13	%83,8	%3,2	%7,1	%57,2	%35,7	%12,5	%75	%12,5

Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Trombosit Fonksiyonu

Hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda trombosit fonksiyonunu değerlendirmek için işlem başlamadan hemen önce ve diyaliz bitiminde bakılan monoklonal antikoru CD41, CD42a, CD42b, CD61 değerleri tablo 4.10'da kontrol grubuna göre karşılaştırılarak istatistiksel anlamlılığına bakıldı. Diğer hematolojik parametrelerde tablo 4.11'de ki gibidir. Bu hastaların diğer hematolojik verileri labratuvar normal aralığına göre kıyaslandı ve normal ve normal dışı dğerlere sahip hasta sayısı ve hasta yüzdesi tablo 4.12 de gösterildi. Hastaların hemodiyaliz öncesinde ve sonrasında elde edilen verilerinin istatistiksel anlamlılığı ise Wilcoxon Signed Runks testi ile değerlendirilmiştir. Tablo 4.13'de hemodiyaliz öncesi ve sonrası hematolojik verilerin değerlendirmesi yer almaktadır.

Hemodiyaliz hastalarının işlem öncesi ve işlem sonrası CD değerleri de kontrol grubu CD ortalama $\pm$ SD değerleri ile e karşılaştırıldı ve yüzey antijenlerinin göre normal, düşük ve yüksek olarak hasta sayısı ve hasta yüzdesi hesaplandı. Bu veriler Tablo 4.9 da gösterildi.

Tablo 4.9 Hemodiyaliz hastalarının işlem öncesi ve sonrası monoklonal antikor dağılımı

	Hemodiyaliz öncesi			Hemodiyaliz sonrası		
	N:7			N:7		
n/ %	düşük	normal	yüksek	düşük	normal	yüksek
CD41	0 %0	3 %42,8	4 %57,2	1 %14,2	6 %85,2	0 %0
CD42a	1 %14,2	6 %85,2	0 %0	0 %0	7 %100	0 %0
CD42b	0 %0	6 %85,8	1 %14,2	1 %14,2	4 %57,2	2 %28,6
CD61	0 %0	5 %71,5	2 %28,5	1 %14,2	4 %57,2	2 %28,6

Tablo 4.10 Hemodiyaliz öncesi ve sonrası monoklonal antikor değerleri

	CD41		CD42a		CD42b		CD61	
	Mean ±SD	p	Mean±SD	p	Mean±SD	p	Mean±SD	p
Hemodiyaliz öncesi	96,37±3,79	0,028	98,1±2,29	0,791	96,41±2,66	0,228	99,7±0,5	0,126
Hemodiyaliz sonrası	91±9	0,940	99,18±0,57	0,850	93,85±4,16	0,706	99,2±0,76	0,450
kontrol	92,3 ±4,9		98,7±1,78		94,44±4,04		99,19±0,60	

Tablo 4.11 Hemodiyaliz öncesi ve sonrası hematolojik verilerin değeriendirilmesi

	Col-EPI	Col-ADP	plt	mpv	fibrinojen
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
Hemodiyaliz öncesi	188,33 ±94,6	187,5 ±82,32	200714 ±63036	9,64 ±0,89	317 ±18,74
Hemodiyaliz sonrası	207,5 ±70,23	185,17 ±42,14	234857 ±68323	9,60 ±1,45	340,2 ±39,52
P<0,05	0,463	0,917	0,128	0,445	0,345

Tablo 4.12 Hemodiyaliz öncesi ve sonrası hematolojik verilerin değeriendirilmesi

N: normal ND: normal dışı	Col-EPI		Col-ADP		plt		mpv		Fibrinojen	
	N	ND	N	ND	N	ND	N	ND	N	ND
Hemodiyaliz öncesi	4 %57,1	3 %42,9	1 %16,7	6 %83,3	6 %85,7	1 %14,3	6 %85,7	1 %14,3	7 %100	0 %0
Hemodiyaliz sonrası	3 %50	3 %50	1 %16,7	6 %83,3	6 %100	0 %0	6 %100	0 %0	5	0

Hastaların hemodiyaliz öncesinde ve sonrasında elde edilen verilerinin istatistiksel anlamlılığı ise Wilcoxon Signed Ranks testi ile değeriendirilmiş olup tablo 4.13 de bu ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4.13 hemodiyaliz öncesi ve sonrası hematolojik verilerin Korelasyon değerlendirmesi

CD41	Hemodiyaliz öncesi > Hemodiyaliz sonrası
CD42a	Hemodiyaliz öncesi > Hemodiyaliz sonrası
CD42b	Hemodiyaliz öncesi > Hemodiyaliz sonrası
CD61	Hemodiyaliz öncesi > Hemodiyaliz sonrası
Col-EPI	Hemodiyaliz öncesi < Hemodiyaliz sonrası
Col-ADP	Hemodiyaliz öncesi > Hemodiyaliz sonrası
Platelet sayısı	Hemodiyaliz öncesi < Hemodiyaliz sonrası
MPV	Hemodiyaliz öncesi > Hemodiyaliz sonrası
Fibrinojen	Hemodiyaliz öncesi < Hemodiyaliz sonrası

Hastaların hematolojik değerlendirilmesi

Tüm hastalarda kanama diyatezini dışlamak amacı ile p2 ve apt2 çalışılmış olup değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (tablo 4.14). Ayrıca kanama zamanını gösteren Col-Epi ve Col-ADP bakılmıştır bunlarda tabloda gösterilmiştir. Trombosit fonksiyonu ile ilişkili olan trombosit sayısı ve ortalama platelet hacmi de hesaplanmıştır. Değerlendirmedeki anlamlı farklılığın hangi hasta grubundan kaynaklandığını anlamak için tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırılmıştır. (tablo 4.15-4,21) Hastaların hematolojik verileri labratuvar normal aralığına göre kıyaslandı, hasta sayısı ve hasta yüzdesi tablo 4.22’de gösterildi.

Tablo 4.14 Hasta gruplarında hematolojik parametreler

		Col-EPI	Col-ADP	Platelet Sayısı / μ l	mpv	fibrinojen
		mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
Tüm hastalar		132,07 $\pm$ 61,12	112,6 $\pm$ 55,94	244650 $\pm$ 89294	9,59 $\pm$ 0,96	437,3 $\pm$ 129,5
Hemodiyaliz hastaları		181,29 $\pm$ 88,38	193,14 $\pm$ 76,61	200714 $\pm$ 63036	9,64 $\pm$ 0,89	319,71 $\pm$ 34,78
Periton diyalizi hastaları		115,21 $\pm$ 53,97	98,36 $\pm$ 39,24	257032 $\pm$ 90012	9,2 $\pm$ 0,79	515 $\pm$ 125,9
Prediyaliz hastaları	Evre3	151 $\pm$ 59,89	109,15 $\pm$ 56,24	239428 $\pm$ 101483	9,87 $\pm$ 0,86	387,17 $\pm$ 120,1
	Evre4	112,43 $\pm$ 10,75	95,43 $\pm$ 12,6	244250 $\pm$ 85354	10,47 $\pm$ 1,11	428,67 $\pm$ 74,5
P<0,05		0,014	0,022	0,439	0,013	0,001

Tablo 4.15 diyaliz alan ve almayan hastalarda hematolojik parametreler

	Col-EPI	Col-ADP	Platelet Sayısı / μ l	mpv	fibrinojen
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
Diyaliz Hastaları	128,43 $\pm$ 66,41	117,31 $\pm$ 61,14	246657 $\pm$ 87768	9,28 $\pm$ 0,81	462,42 $\pm$ 139,68
Prediyaliz Hastaları	138,14 $\pm$ 52,095	104,35 $\pm$ 45,75	241181 $\pm$ 93859	10,09 $\pm$ 0,98	401 $\pm$ 106,63
P<0,05	0,078	0,965	0,860	0,003	0,197

Tablo 4.16 Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında hematolojik parametreler

	Col-EPI	Col-ADP	Platelet Sayısı / μ l	mpv	fibrinojen
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
Periton Diyaliz Hastaları	115,21 $\pm$ 53,97	98,36 $\pm$ 39,24	257032 $\pm$ 90012	9,2 $\pm$ 0,79	515 $\pm$ 125,9
Hemodiyaliz Hastaları	181,29 $\pm$ 88,38	193,14 $\pm$ 76,61	200714 $\pm$ 63036	9,64 $\pm$ 0,89	319,71 $\pm$ 34,78
P<0,05	0,022	0,003	0,109	0,271	0,001

Tablo 4.17 Periton diyaliz hastaları ile evre 3 KBY hastalarının karşılaştırılması

	Col-EPI	Col-ADP	Platelet Sayısı / μ l	mpv	fibrinojen
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
Periton Diyaliz Hastaları	115,21 $\pm$ 53,97	98,36 $\pm$ 39,24	257032 $\pm$ 90012	9,2 $\pm$ 0,79	515 $\pm$ 125,9
Evre 3 Hastalar	151 $\pm$ 59,89	109,15 $\pm$ 56,24	239428 $\pm$ 101483	9,87 $\pm$ 0,86	387,17 $\pm$ 120,1
P<0,05	0,010	0,424	0,485	0,019	0,007

Tablo 4.18 Periton diyaliz hastaları ile evre 4 KBY hastalarının karşılaştırılması

	Col-EPI	Col-ADP	Platelet Sayısı / μ l	mpv	fibrinojen
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
Periton Diyaliz Hastaları	115,21 $\pm$ 53,97	98,36 $\pm$ 39,24	257032 $\pm$ 90012	9,2 $\pm$ 0,79	515 $\pm$ 125,9
Evre 4 Hastalar	112,43 $\pm$ 10,75	95,43 $\pm$ 12,6	244250 $\pm$ 85354	10,47 $\pm$ 1,11	428,67 $\pm$ 74,5
P<0,05	0,216	0,531	0,862	0,007	0,075

Tablo 4.19 Hemodiyaliz hastaları ile evre 3 KBY hastalarının karşılaştırılması

	Col-EPI	Col-ADP	Platelet Sayısı / μ l	mpv	fibrinojen
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
Hemodiyaliz hastaları	181,29 $\pm$ 88,38	193,14 $\pm$ 76,61	200714 $\pm$ 63036	9,64 $\pm$ 0,89	319,71 $\pm$ 34,78
Evre 3 hastalar	151 $\pm$ 59,89	109,15 $\pm$ 56,24	239428 $\pm$ 101483	9,87 $\pm$ 0,86	387,17 $\pm$ 120,1
P<0,05	0,501	0,024	0,296	0,433	0,100

Tablo 4.20 Hemodiyaliz hastaları ile evre 4 KBY hastalarının karşılaştırılması

	Col-EPI	Col-ADP	Platelet Sayısı / μ l	mpv	fibrinojen
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
Hemodiyaliz hastaları	181,29 $\pm$ 88,38	193,14 $\pm$ 76,61	200714 $\pm$ 63036	9,64 $\pm$ 0,89	319,71 $\pm$ 34,78
Evre 4 hastalar	112,43 $\pm$ 10,75	95,43 $\pm$ 12,6	244250 $\pm$ 85354	10,47 $\pm$ 1,11	428,67 $\pm$ 74,5
P<0,05	0,084	0,021	0,355	0,118	0,004

Tablo 4.21 Evre 3 ve evre 4 KBY hastalarında hematolojik parametreler

	Col-EPI	Col-ADP	Platelet Sayısı / μ l	mpv	fibrinojen
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD
Evre 3 Hastalar	151 $\pm$ 59,89	109,15 $\pm$ 56,24	239428 $\pm$ 101483	9,87 $\pm$ 0,86	387,17 $\pm$ 120,1
Evre 4 Hastalar	112,43 $\pm$ 10,75	95,43 $\pm$ 12,6	244250 $\pm$ 85354	10,47 $\pm$ 1,11	428,67 $\pm$ 74,5
P<0,05	0,218	0,781	0,633	0,259	0,512

Tablo 4.22 diyaliz alan ve almayan hastalarda hematolojik parametreler

	Col-EPI 82-150			Col-ADP 62-100			Plt sayısı 150-450 x 10 ⁶			Mpv 7,4-10,4		Fibrinojen 190-400		
n/%	d	n	y	d	n	y	d	n	y	nd	n	d	n	y
HD	0 %0	4 %57,1	3 %42,9	0 %0	1 %14,3	6 %85,7	1 %14,3	6 %85,7	0 %0	6 %85,7	1 %14,3	0 %0	7 %100	0 %0
PD	5 %17,9	19 %67,9	4 %0	1 %3,6	19 %67,9	8 %28,6	2 %6,5	28 %90,3	1 %3,2	3 %10,3	26 %89,7	0 %0	3 %15,8	16 %84,2
E3	0 %0	8 %57,1	6 %42,9	2 %15,4	4 %30,8	7 %53,8	1 %7,1	12 %85,7	1 %7,1	3 %21,4	11 %78,6	1 %8,3	6 %50	5 %41,7
E4	0 %0	7 %100	0 %0	0 %0	4 %57,1	3 %42,9	1 %12,5	7 %87,5	0 %0	4 %50	4 %50	0 %0	2 %33,3	4 %66,7
T	5 %8,9	38 %67,9	13 %23,2	3 %5,5	28 %50,9	24 %43,6	5 %8,3	53 %88,3	2 %3,3	11 %19	47 %81	1 2,3%	18 %40,9	25 %56,8

*HD: hemodiyaliz grubu

*d: düşük

*PD: Periton diyalizi grubu

*n: normal

*E3: Evre 3 KBY hastaları

*y: yüksek

*E4: Evre 4 KBY hastaları

*nd: normal dışı

*T: Tüm hastalar

VERİLERİN KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların biyokimyasal ve hematolojik verileri tüm hastalar, diyaliz alan hastalar, prediyaliz hastaları, hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hasta grupları başlığı altında trombosit monoklonal antikörleri olan CD41, CD42a, CD42b, CD61, Col-Epi, Col-ADP, platelet sayısı, MPV ve fibrinojen ile etkileşimi Spearmans rho nonparametrik korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.23, 24, 25, 26, 27). Rezidüel renal fonksiyonların ve diyaliz yeterliliğinin göstergeleri olan K_{tv}/ üre, Cr_{cl} üre, K_{tv} / t, Cr_{cl} t, Rezidü idrar varlığı Kruskal

Wallis testi ile hastaların demir, eritropoetin veya antihipertansif ilaç kullanımı gibi verilerin CD41, CD42a, CD42b, CD61, Col-Epi, Col-ADP, platelet sayısı, MPV ve fibrinojen ile etkileşimi ise Many whitney testi ile incelenmiştir.

Tablo 4.23 Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin Tüm hastalarda korelasyonu

P<0,05	Tüm hastalar								
	CD41	CD42a	CD42b	CD61	colepi	coladp	plt	mpv	Fib
Hb	0,882	0,461	0,431	0,076	0,958	0,164	0,819	0,437	0,598
Htc	0,670	0,287	0,695	0,261	0,290	0,388	0,781	0,004	0,081
plt	0,000	0,001	0,356	0,000	0,082	0,032		0,148	0,000
mpv	0,295	0,317	0,831	0,255	0,156	0,945	0,148		0,340
fibrinojen	0,027	0,286	0,901	0,216	0,002	0,029	0,000	0,340	
Col-epi	0,604	0,387	0,347	0,474		0,000	0,082	0,156	0,002
Col-adp	0,038	0,045	0,422	0,663	0,000		0,032	0,945	0,029
BUN	0,808	0,690	0,216	0,007	0,611	0,538	0,712	0,610	0,627
CRE	0,010	0,221	0,371	0,352	0,134	0,822	0,517	0,005	0,721
Albumin	0,220	0,937	0,171	0,498	0,031	0,091	0,009	0,836	0,001
Ca	0,685	0,777	0,687	0,480	0,003	0,130	0,108	0,103	0,002
P	0,671	0,577	0,730	0,794	0,353	0,862	0,477	0,644	0,333
CaXP	0,815	0,492	0,855	0,761	0,094	0,704	0,445	0,302	0,158
ALP	0,588	0,676	0,749	0,118	0,269	0,446	0,158	0,604	0,986
PTH	0,849	0,799	0,469	0,204	0,596	0,885	0,731	0,978	0,824
Mg	0,166	0,335	0,088	0,300	0,482	0,115	0,436	0,032	0,725
Kolesterol	0,027	0,874	0,457	0,374	0,142	0,029	0,021	0,055	0,003
TG	0,901	0,670	0,184	0,679	0,014	0,498	0,811	0,017	0,429
LDL	0,013	0,961	0,366	0,353	0,133	0,040	0,069	0,449	0,006
HDL	0,060	0,959	0,124	0,254	0,491	0,503	0,366	0,522	0,209

CRP	0,270	0,385	0,987	-0,077	0,248	0,967	0,300	0,362	0,178
Ktv/üre*	0,488	0,023	0,227	0,515	0,433	0,182	0,412	0,137	0,862
Crcl üre*	0,725	0,002	0,250	0,747	0,536	0,168	0,607	0,273	0,487
Ktv t*	0,804	0,227	0,383	0,975	0,644	0,170	0,880	0,020	0,433
Crcl t*	0,733	0,013	0,130	0,850	0,186	0,768	0,700	0,005	0,708
Rezidü idrar*	0,644	0,021	0,090	0,706	0,663	0,389	0,447	0,169	0,457
epo	0,706	0,161	0,291	0,748	0,095	0,503	0,537	0,537	0,620
darbopoetin	0,910	0,329	0,513	0,495	0,329	0,506	0,733	0,818	0,877
Fe	0,191	0,993	0,459	0,942	0,353	0,681	0,134	0,006	0,656

Tablo 4.24 Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin diyaliz hastalarında korelasyonu

	Diyaliz hastaları								
	CD41	CD42a	CD42b	CD61	colepi	coladp	plt	mpv	Fib
Hb	0,964	0,838	0,178	0,274	0,584	0,836	0,824	0,845	0,469
Htc	0,621	0,654	0,611	0,429	0,141	0,664	0,361	0,245	0,319
plt	0,000	0,003	0,242	0,044	0,218	0,016		0,354	0,009
mpv	0,378	0,126	0,277	0,163	0,486	0,498	0,354		0,803
fibrinojen	0,047	0,447	0,741	0,916	0,061	0,047	0,009	0,803	
Col-epi	0,304	0,192	0,184	0,544		0,000	0,218	0,486	0,061
Col-adp	0,011	0,022	0,403	0,466	0,000		0,016	0,498	0,047
BUN	0,292	0,566	0,176	0,014	0,800	0,047	0,831	0,221	0,231
CRE	0,380	0,046	0,292	0,890	0,903	0,908	0,372	0,050	0,119
Fe	0,664	0,522	0,268	0,583	0,804	0,156	0,890	0,366	0,276
Ferritin	0,320	0,586	0,868	0,806	0,516	0,605	0,064	0,608	0,014
TS	0,724	0,638	0,227	0,757	0,781	0,439	0,671	0,408	0,084
Albumin	0,023	0,653	0,358	0,826	0,303	0,052	0,047	0,054	0,006

Ca	0,471	0,837	0,941	0,218	0,130	0,721	0,058	0,897	0,005
P	0,648	0,687	0,886	0,431	0,911	0,369	0,241	0,703	0,780
CaXP	0,577	0,508	0,686	0,317	0,684	0,621	0,126	0,748	0,384
ALP	0,966	0,889	0,912	0,140	0,742	0,105	0,675	0,955	0,452
PTH	0,540	0,678	0,413	0,437	0,951	0,234	0,387	0,186	0,797
Mg	0,986	0,291	0,038	0,827	0,458	0,280	0,468	0,088	0,677
Kolesterol	0,015	0,927	0,326	0,140	0,102	0,000	0,048	0,572	0,001
TG	0,587	0,561	0,159	0,225	0,005	0,208	0,266	0,589	0,752
LDL	0,007	0,908	0,151	0,131	0,213	0,002	0,069	0,362	0,003
HDL	0,336	0,643	0,139	0,010	0,405	0,441	0,715	0,735	0,715
CRP	0,392	0,511	0,261	0,929	0,121	0,946	0,372	0,253	0,246
Ktv/üre	0,488	0,023	0,227	0,515	0,433	0,182	0,412	0,137	0,862
Crcl üre	0,725	0,002	0,250	0,747	0,536	0,168	0,607	0,273	0,487
Ktv t	0,804	0,227	0,383	0,975	0,644	0,170	0,880	0,020	0,433
Crcl t	0,733	0,013	0,130	0,850	0,186	0,768	0,700	0,005	0,708
Rezidü idrar	0,644	0,021	0,090	0,706	0,663	0,389	0,447	0,169	0,457
Diyaliz süresi	0,075	0,590	0,857	0,432	0,072	0,058	0,077	0,051	0,000
epo	0,627	0,147	0,345	0,596	0,075	0,473	0,572	0,520	0,530
darbopoetin	0,910	0,329	0,513	0,495	0,329	0,506	0,733	0,818	0,877
fe	0,130	0,471	0,718	0,534	0,343	0,835	0,242	0,927	0,656

Tablo 4.25 Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin prediyaliz hastalarında korelasyonu

	Prediyaliz hastaları (evre 3-evre 4)								
	CD41	CD42a	CD42b	CD61	colepi	coladp	plt	mpv	Fib
Hb	0,949	0,241	0,486	0,241	0,334	0,068	0,908	0,324	0,992
Htc	0,389	0,504	0,408	0,942	0,349	0,056	0,704	0,101	0,203
plt	0,040	0,165	0,948	0,001	0,253	0,776		0,404	0,000
mpv	0,035	0,854	0,100	0,476	0,922	0,426	0,404		0,636
fibrinojen	0,119	0,432	0,906	0,015	0,055	0,606	0,000	0,636	
Col-epi	0,998	0,468	0,881	0,478		0,009	0,253	0,922	0,055
Col-adp	0,693	0,985	0,658	0,906	0,009		0,776	0,426	0,606
BUN	0,409	0,788	0,599	0,195	0,031	0,161	0,840	0,396	0,662
CRE	0,007	0,848	0,824	0,196	0,737	0,842	0,620	0,118	0,307
Fe	0,275	0,924	0,844	0,426	0,698	0,279	0,374	0,394	0,254
Ferritin	0,972	0,731	0,568	0,733	0,572	0,395	0,608	0,050	0,305
TS	0,353	0,727	0,721	0,454	0,849	0,155	0,253	0,259	0,248
Albumin	0,743	0,367	0,024	0,888	0,118	0,939	0,033	0,797	0,366
Ca	0,546	0,835	0,776	0,833	0,015	0,027	0,754	0,168	0,252
P	0,626	0,908	0,967	0,278	0,474	0,261	0,759	0,283	0,304
CaXP	0,699	0,957	0,662	0,252	0,131	0,050	0,667	0,942	0,582
ALP	0,715	0,406	0,604	0,545	0,044	0,200	0,026	0,434	0,514
PTH	0,920	0,891	0,951	0,536	0,033	0,258	0,345	0,942	0,157
Mg	0,003	0,952	0,656	0,197	0,482	0,488	0,102	0,068	0,081
Kolesterol	0,205	0,986	0,909	0,430	0,251	0,145	0,306	0,023	0,452
TG	0,533	0,590	0,789	0,700	0,140	0,546	0,266	0,266	0,904
LDL	0,596	0,156	0,464	0,889	0,961	0,193	0,782	0,077	0,842
HDL	0,086	0,180	0,578	0,137	0,754	0,648	0,009	0,092	0,180
CRP	0,788	0,029	0,076	0,390	0,161	0,767	0,431	0,763	0,236

Tablo 4.26 Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin periton diyalizi alan hastalarda korelasyonu

	Periton diyalizi alanlar hastalar								
	CD41	CD42a	CD42b	CD61	colepi	coladp	plt	mpv	Fib
Hb	0,852	0,896	0,272	0,152	0,657	0,550	0,481	0,794	0,567
Htc	0,389	0,787	0,466	0,458	0,176	0,918	0,229	0,342	0,886
plt	0,000	0,023	0,076	0,055	0,765	0,370		0,928	0,037
mpv	0,742	0,324	0,474	0,169	0,867	0,719	0,928		0,610
fibrinojen	0,114	0,781	0,842	0,412	0,678	0,887	0,037	0,610	
Col-epi	0,926	0,962	0,237	0,629		0,030	0,765	0,867	0,678
Col-adp	0,093	0,217	0,180	0,273	0,030		0,370	0,719	0,887
BUN	0,508	0,496	0,155	0,066	0,724	0,005	0,909	0,114	0,160
CRE	0,586	0,016	0,296	0,952	0,369	0,572	0,548	0,036	0,686
Fe	0,641	0,001	0,131	0,115	0,686	0,227	0,742	0,451	0,176
Ferritin	0,355	0,449	0,579	0,428	0,965	0,765	0,179	0,536	0,298
TS	0,691	0,737	0,089	0,164	0,453	0,406	0,550	0,396	0,120
Albumin	0,037	0,741	0,326	0,609	0,947	0,581	0,120	0,005	0,204
Ca	0,195	0,319	0,625	0,271	0,130	0,969	0,048	0,730	0,000
P	0,398	0,554	0,796	0,722	0,600	0,906	0,100	0,666	0,017
CaXP	0, 302	0,370	0,557	0,548	0,380	0,929	0,057	0,594	0,001
ALP	0,337	0,876	0, 972	0,609	0,149	0,598	0,264	0,842	0,025
PTH	0,958	0,874	0,206	0,484	0,355	0,769	0,998	0,044	0,415
Mg	0,916	0,264	0,086	0,953	0,366	0,340	0,440	0,105	0,926
Kolesterol	0,053	0,685	0,391	0,246	0,398	0,008	0,124	0,251	0,006
TG	0,647	0,807	0,185	0,463	0,018	0,438	0,650	0,979	0,507
LDL	0,019	0,616	0,140	0,201	0,616	0,027	0,134	0,168	0,008
HDL	0,341	0,886	0,323	0,085	0,583	0,188	0,853	0,846	0,748

CRP	0,427	0,522	0,302	0,992	0,105	0,852	0,387	0,205	0,225
Ktv/üre	0,514	0,002	0,247	0,758	0,381	0,089	0,491	0,347	0,994
Crcl üre	0,725	0,002	0,250	0,747	0,536	0,168	0,607	0,273	0,487
Ktv t	0,698	0,087	0,436	0,972	0,862	0,413	0,988	0,028	0,904
Crcl t	0,733	0,013	0,130	0,850	0,186	0,768	0,700	0,005	0,708
Rezidü idrar	0,631	0,003	0,106	0,783	0,569	0,197	0,515	0,351	0,672
Diyaliz süresi	0,511	0,537	0,622	0,229	0,958	0,872	0,502	0,225	0,031
epo	0,939	0,022	0,504	0,424	0,214	0,874	0,411	0,565	0,168
darbopoetin	0,818	0,379	0,306	0,542	0,159	0,558	0,531	0,704	0,742
fe	0,068	0,829	0,654	0,677	0,766	0,222	0,111	0,899	0,514

Tablo 4.27 Biyokimyasal ve Hematolojik Parametrelerin Hemodiyaliz alan hastalar korelasyonu

	Hemodiyaliz alan hastalar								
	CD41	CD42a	CD42b	CD61	colepi	coladp	plt	mpv	Fib
Hb	0,585	0,818	0,452	0,635	0,653	0,969	0,641	0,554	0,641
Htc	0,090	0,248	0,310	0,621	0,985	0,939	0,558	0,846	0,452
plt	0,253	0,119	0,094	0,154	0,027	0,119		0,006	0,482
mpv	0,379	0,210	0,289	0,248	0,031	0,159	0,006		0,908
fibrinojen	0,702	0,337	0,294	0,154	0,452	0,180	0,482	0,908	
Col-epi	0,289	0,090	0,333	0,019		0,016	0,027	0,031	0,452
Col-adp	0,760	0,180	0,432	0,003	0,016		0,119	0,159	0,180
BUN	0,535	1,000	0,702	0,101	0,585	0,119	0,879	0,670	0,094
CRE	0,939	0,427	0,728	0,469	0,624	0,585	0,788	0,306	0,310
Fe	0,589	0,148	0,589	0,046	0,090	0,007	0,432	0,531	0,119
Ferritin	0,879	0,702	0,337	0,527	0,848	0,760	0,535	0,310	0,294

TS	0,337	0,071	0,535	0,074	0,041	0,014	0,337	0,355	0,253
Albumin	0,423	0,969	0,816	0,401	0,907	0,756	0,582	0,238	0,124
Ca	0,383	0,253	0,215	0,263	0,558	0,535	0,879	0,788	1
P	0,760	0,879	0,879	0,448	0,310	0,760	0,482	0,229	0,337
CaXP	0,819	0,760	0,702	0,527	0,403	0,939	0,702	0,452	0,383
ALP	0,760	0,645	0,879	0,263	0,159	0,337	0,432	0,129	0,432
PTH	0,589	0,645	0,482	0,696	0,558	0,383	0,119	0,192	0,589
Mg	0,879	0,645	0,148	0,726	0,939	0,482	0,535	0,670	0,760
Kolesterol	0,908	0,531	0,159	0,984	0,846	0,670	0,585	0,726	0,908
TG	0,939	0,702	0,879	0,154	0,175	0,036	0,294	0,192	0,645
LDL	0,819	0,645	0,294	0,328	0,355	0,702	0,294	0,355	0,939
HDL	0,848	0,310	0,333	0,060	0,098	0,016	0,090	0,059	0,558
Ktv/üre	0,957	0,872	0,872	0,612	0,870	0,468	0,623	0,329	0,072
Ktv t	0,704	0,957	0,704	0,381	0,658	0,266	0,787	0,544	0,156
Rezidü idrar	0, 0,957	0,872	0,872	0,612	0,870	0,468	0,623	0,329	0,072
Diyaliz süresi	0,036	0,119	0,645	0,305	0,027	0,253	0,215	0,192	0,760
epo	0,741	0,805	0,322	0,935	0,900	0,935	0,172	0,669	0,805
fe		1	1		1	1		1	1

Rezidüel renal fonksiyon ve diyaliz tedavisi yeterlilik parametreleri

Hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalarda diyaliz yeterlilik göstergesi olarak kullanılan KT/V değerlerinin idrar ve diyaliz için olan değerleri ve rezidüel renal fonksiyonu gösteren ortalama değerler tablo 4.28’de gösterilmiştir.

Tablo 4.28 Rezidüel renal fonksiyon ve diyaliz tedavisi yeterlilik parametreleri

n	Tüm hastalar	Hemodiyaliz alan hastalar	Periton diyalizi alan hastalar
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD
Kt/V idrar	0,5±0,7	0,58±0,94	0,48±0,67
Renal Crcl	15,92±22,29		73,58±30,4
Total kt/v	2,80±0,7	2,6±0,86	2,84±0,67
Total Crcl	73,58±30,4		73,58±30,4
İdrar volümü /m ²	388,58±481,07	301,58±461,27	405,42±490,36

Biyokimyasal Parametreler

Tablo 4.29 da hastaların biyokimyasal verileri gruplanarak verilmiştir. Tablo 4.30’de diyaliz hastaları ile KBY hastalarının biyokimyasal verileri ve istatistiksel anlamlılığı gösterilmiştir.

Tablo 4.29. Hasta gruplarında biyokimyasal parametreler

	Tüm hastalar	Hemodiyaliz alan hastalar	Periton diyalizi alan hastalar	Evre3 hastalar	Evre 4 hastalar	P<0,05
	mean ± SD					
BUN	70,37±36,5	67,86±24,1	75,3±36,59	63,21±47,02	65,75±25,9	0,447
CRE	5,3±2,93	7,77±1,1	6,64±2,67	2,2±0,98	3,38±1,19	0,000
Hb	11±1,43	11,45±0,95	10,83±1,4	10,82±1,79	11,53±1,22	0,569

Htc	32,42±4,59	33,41±2,69	30,8±3,37	32,61±5,41	37,51±5,11	0,003
Fe	80,7±46,1	89±38,71	87,19±51,66	72,79±39,73	62,13±38,52	0,598
Ferritin	379,19±414,96	773,97±383,75	477,32±449,73	128,75±137,38	91,74±70,12	0,000
TS	29,69±19,88	32,43±22,6	32,43±22,6	24,69±15,46	20,3±11,86	0,202
Albumin	3,33±0,48	3,07±0,46	3,07±0,46	3,65±0,38	3,57±0,26	0,000
Ca	9,55±0,85	9,74±0,73	9,74±0,73	9,18±0,62	9,28±1,04	0,104
CaXP	51,84±16,03	55,04±16,11	55,04±16,11	41,45±9,04	44,75±10,26	0,008
ALP	239,97±156,57	130,43±79,3	248,81±142,84	288±209,76	217,5±120,58	0,039
PTH	270,7±353,68	186,8±135,09	339,8±442,87	206,62±255,84	175,84±148,18	0,359
Mg	2,83±0,60	3±0,42	3±0,63	2,19±0,16	2,66±0,2	0,001
Kolesterol	184,1±53,96	157,29±27,5	203±57,45	171,36±47,97	154±41,17	0,015
TG	143,25±82,06	154,43±74,4	171,42±90,27	104,86±55,5	89,75±38,16	0,010
LDL	131,82±146,103	85,7±22,38	154,68±183,38	108,89±37,37	87±12,08	0,044
HDL	45,47±14,92	40,39±12,67	46,3±16,15	49,33±14,1	39,2±9,41	0,521
CRP	0,43±0,39	0,32±0	0,38±0,27	0,47±0,41	0,72±0,88	0,145

Çalışmaya alınan hastaların hedeflenen biyokimyasal verilere göre dağılımı tablo 4.31 'da ayrıntılı hasta grupları altında, Tablo 4.20' de diyaliz tedavisi alan ve almayan hasta grupları başlığı altında verilmiştir.

Tablo 4.30. Diyaliz tedavisi alma durumuna göre biyokimyasal parametreler

	Diyaliz hastaları	Prediyaliz hastaları	P<0,05
	mean $\pm$ SD	mean $\pm$ SD	
BUN	73,98 $\pm$ 34,48	64,14 $\pm$ 36,55	0,125
CRE	6,85 $\pm$ 2,49	2,63 $\pm$ 1,19	0,000
Hb	10,95 $\pm$ 1,33	11,08 $\pm$ 1,61	0,594
Htc	31,28 $\pm$ 3,38	34,39 $\pm$ 5,71	0,006
Fe	87,53 $\pm$ 49	68,91 $\pm$ 38,72	0,247
Ferritin	531,97 $\pm$ 448,98	115,29 $\pm$ 116,86	0,000
TS	33,51 $\pm$ 21,83	23,09 $\pm$ 14,12	0,089
Albumin	3,17 $\pm$ 0,48	3,62 $\pm$ 0,33	0,001
Ca	9,75 $\pm$ 0,83	9,22 $\pm$ 0,78	0,018
CaXP	56,61 $\pm$ 16,8	42,77 $\pm$ 9,42	0,001
ALP	227 $\pm$ 140,44	262,36 $\pm$ 182,45	0,485
PTH	311,62 $\pm$ 406,94	194,89 $\pm$ 217,24	0,112
Mg	3 $\pm$ 0,59	2,36 $\pm$,29	0,000
Kolesterol	195,13 $\pm$ 55,96	165,05 $\pm$ 45,41	0,020
TG	168,66 $\pm$ 86,83	99,36 $\pm$ 49,48	0,001
LDL	141,97 $\pm$ 167,57	102,15 $\pm$ 32,83	0,184
HDL	45,21 $\pm$ 15,58	46,22 $\pm$ 13,35	0,689
CRP	0,36 $\pm$ 0,24	0,56 $\pm$ 0,59	0,153

Tablo 4.31 Hedeflenen biyokimyasal düzeye göre hasta dağılımı

	Tüm hastalar n=60 Evet %	Hemodiyaliz hastaları n=7 Evet %	Periton diyaliz hastaları n=31 Evet %	Evre3 hastalar n=14 Evet %	Evre4 hastalar n=8 Evet %	p
Hb (>11gr/dl)	31 (%52,5)	5 (%71,4)	14 (%46,7)	7 (%50)	5 (%54,5)	0,621
Htc(>%40)	2 (%3,3)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%7,1)	1 (%12,5)	0,259
Ferritin(>100ng/ml)	43 (%71,7)	7 (%100)	29 (%93,5)	5 (%35,7)	2 (%25)	0,000
TS(>%20)	40 (%66,7)	5 (%71,4)	23 (%74,2)	8 (%57,1)	4 (%50)	0,487
Ca(8,5-10,5)	48 (%80)	6 (%85,7)	24 (%77,4)	12 (%85,7)	6 (%75)	0,811
P(3,5-5,5)	36 (%61)	2 (%38,6)	18 (%58,1)	10 (%76,9)	6 (%75)	0,22
CaXP (<55mg ² /dl ²)	20 (%34,5)	4 (%57,1)	14 (%45,2)	1 (%8,3)	1 (%12,5)	0,037
PTH(150-300pg/ml)	14 (%23,7)	3 (%21,4)	7 (%22,6)	3 (%23,1)	1 (%7,1)	0,494
Kolesterol(<200 mg/dl)	19 (%31,7)	0 (%0)	16 (%51,6)	2 (%14,3)	1 (%12,5)	0,007
TG(<150mg/dl)	21 (%35)	3 (%42,9)	15 (%48,4)	2 (%14,3)	1 (%12,5)	0,070
LDL(<160mg/dl)	7 (%13,7)	0 (%0)	6 (%19,4)	6 (%11,1)	0 (%0)	0,452
HDL(>35 mg/dl)	37 (%72,5)	4 (%57,1)	22 (%71)	8 (%88,9)	3 (%75)	0,554
CRP(<0,3)	55 (%98,2)	7 (%100)	30 (%98,6)	12 (%100)	6 (%100)	0,844
Rezidü idrar varlığı	26 (%68)	5 (%13)	21 (%55)			
Kt/vüre (HD;>1,2,pd;>1,8)	6 (%16,2)	1 (%16,7)	5 (%16,1)			

Tablo 4.32 Hedeflenen biyokimyasal düzeyin diyaliz tedavisi alma durumuna göre dağılımı

	Diyaliz hastaları n=38 Evet %	Prediyaliz hastaları n=22 Evet %	p
Hb (>11gr/dl)	19 (%51,4)	12 (%54,5)	1
Htc(>%40)	0 (%0)	2 (%9,1)	0,131
Ferritin(>100ng/ml)	36 (%94,7)	7 (%31,8)	0,000
TS(>%20)	28 (%73,7)	12 (%54,5)	0,161
Ca(8,5-10,5)	30 (%78,9)	18 (%81,8)	0,471
P(3,5-5,5)	20 (%52,6)	16 (%76,2)	0,002
CaXP (<55mg ² /dl ²)	18 (%47,4)	2 (%10)	0,008
PTH(150-300pg/ml)	10 (%26,3)	4 (%19)	0,245
Kolesterol(<200 mg/dl)	16 (%42,1)	3 (%13,6)	0,025
TG(<150mg/dl)	18 (%47,4)	3 (%13,6)	0,011
LDL(<160mg/dl)	6 (%15,8)	1 (%7,7)	0,662
HDL(>35 mg/dl)	26 (%68,4)	11 (%84,6)	0,011
CRP(<0,3)	37 (%97,4)	18 (%100)	0,662

5.SONUÇLAR

1. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
2. Çalışmaya alınan hastaların 30'u (%50) kız, 30'u (%50) erkek idi. Yaş ortalamaları $12\pm4,6$ (2-19) yıl olup, vücut ağırlığı ortalaması $28,95\pm13,11$ (5,6-62) kg, boy ortalaması $126,63\pm25,28$ (67-165,2) cm ve vücut yüzey alanı ortalaması $0,961\pm0,337$ kg/m^2 (0,30-1,67) olarak hesaplandı.
3. Toplam hasta sayısı 60 olup; bunların 7'si (% 11,6) hemodiyaliz, 31'i (% 51,6) periton diyaliz tedavi programında idi. Kalan 22 hastanın 8'i (% 13,3) evre 4 KBY, 14'ü (% 23,3) de evre 3 KBY olarak izleniyordu. Hastaların diyaliz süreleri ortalama $30,28\pm21,81$ (2-89) ay olarak hesaplandı.
4. Hastaların 26'sı (%43,3) eritropoetin, 8'i (%13,3) darbopoetin, 41'i (%68,3) demir replasman tedavisi ve 30'u (%50) antihipertansif ilaç kullanmaktaydı.
5. Hiçbir hastamızda anlamlı kanama semptomu yoktu.
6. Hastaların monoklonal antikorları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CD41, hasta grubunda $91,39\pm9,75$, kontrol grubunda $92,3\pm4,9$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,375$). CD42a hasta grubunda $98,84\pm2,01$ kontrol grubunda $98,7\pm1,78$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,271$). CD42b hasta grubunda $96,24\pm3,18$, kontrol grubunda $94,44\pm4,04$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (**$p=0,020$**). CD61 hasta grubunda $99,09\pm1,1$ kontrol grubunda $99,19\pm0,60$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,355$).
7. Hastalar diyaliz tedavisi alan ve prediyaliz grubu olarak ayrıldığında CD41, CD42a, ve CD 61 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. CD42b de ise diyaliz alan

hasta grubunda $96,54 \pm 2,55$ olarak bulundu. Bu da anlamlı olarak yükseklik bulundu ($p=0,026$).

8. Tüm hastalar hemodiyaliz alan, periton diyalizi alan, evre 3 ve evre 4 KBY olarak gruplanarak monoklonal antikorları karşılaştırıldığında; hemodiyaliz grubunda CD41 $96,37 \pm 3,79$ değeri ile anlamlı olarak yüksekti ($p=0,028$). Periton diyalizi alan hastalarda ise $96,57 \pm 2,57$ ile anlamlı artış saptandı ($p=0,032$). Evre 3 ve evre 4 KBY hasta grubunda anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.
9. Periton diyalizi alan hastaların CD41 değeri; 7 (%22,6) hastada düşük, 12 (%38,7) hastada normal, 12 (%38,7) hastada yüksek bulundu. CD42a değeri; hastaların tamamında normaldi. CD42b; 1 (%3,2) hastada düşük, 20 (%64,5) hastada normal, 10 (%32,3) hastada ise yüksekti. CD61 değeri ise; 4 (%13,9) hastada düşük 26 (%83,8) hastada normal, 1 (%3,2) hastada ise yüksek olarak değerlendirildi.
10. Evre 3 KBY hastalarında; CD41 değeri; 7 (%50) hastada düşük, 5 (%35,8) hastada normal, 2 (%14,2) hastada yüksek bulundu. CD42a değeri; 2 (%14,2) hastada düşük, 10 (%71,6) hastada normal ve 2 (%14,2) hastada yüksekti. CD42b; 2 (%14,2) hastada düşük, 10 (%71,6) hastada normal, 2 (%14,2) hastada ise yüksekti. CD61 değeri ise; 1 (%7,1) hastada düşük 8 (%57,2) hastada normal, 5 (%35,7) hastada ise yüksek olarak değerlendirildi.
11. Evre 4 KBY hastalarında; CD41 değeri; 5 (%62,5) hastada normal, 3 (%37,5) hastada yüksek bulundu. CD42a değeri; 2 (%25) hastada düşük, 6 (%75) hastada normaldi. CD42b; 2 (%25) hastada düşük, 5 (%62,5) hastada normal, 1 (%12,5) hastada ise yüksekti. CD61 değeri ise; 1 (%12,5) hastada düşük 6 (%75) hastada normal, 1 (%12,5) hastada ise yüksek olarak değerlendirildi.

12. Hemodiyaliz hastalarının kan örnekleri diyaliz işlemi başlamadan önce ve hemen diyaliz bitiminde alınmış olup CD41 değeri işlem öncesinde $96,37 \pm 3,79$ anlamlı olarak yüksekti ($p=0,028$). Diğer parametrelerde anlamlı farklılık bulunmadı.

13. Hemodiyaliz hastalarının monoklonal antikorlarının dağılımı ise şöyleydi:

****Hemodiyaliz öncesinde;** CD41 değeri; 3 (%42,8) hastada normal, 4 (%57,2) hastada yüksek bulundu. CD42a değeri; 1 (%14,29) hastada düşük, 6 (%85,2) hastada normaldi. CD42b; 6 (%85,8) hastada normal, 1 (%14,2) hastada ise yüksekti. CD61 değeri ise; 5 (%71,5) hastada normal, 2 (%28,5) hastada ise yüksek olarak değerlendirildi.

**** Hemodiyaliz sonrasında;** CD41 değeri; 6 (%85,2) hastada normal, 1 (%14,2) hastada düşük bulundu. CD42a değeri hastaların tümünde normaldi. CD42b; 1 (%14,2) hastada düşük, 4 (%57,2) normal, 2 (%28,6) hastada ise yüksekti. CD61 değeri ise; 1 (%14,2) hastada düşük, 4 (%57,2) hastada normal, 2 (%28,6) hastada ise yüksek olarak değerlendirildi.

14. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda CD41, CD42a, CD42b, CD61, Col-EPİ, Col-ADP, Platelet sayısı, MPV, Fibrinojen hemodiyaliz öncesinde hemodiyaliz sonrası değerlerden büyük bulunmuştur.

15. Kanama zamanını değerlendirmek için kullanılan diğer bir test yöntemiye PFA-100 idi. Hasta grupları arasında Col-Epi, MPV, fibrinojen açısından anlamlı farklılık mevcuttu. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Mann-Witney testi yapıldığında; diyaliz tedavisi alan hastalarla prediyaliz hastaları karşılaştırıldığında MPV değerinin diyaliz grubunda anlamlı düşük olduğu görüldü. Hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hastalar arasında ise olarak gruplanarak incelendiğinde hemodiyaliz hastalarında Col-EPİ ($p=0,022$) ve Col-ADP ($p=0,003$) anlamlı yüksek

ve fibrinojen ($p=0,001$) anlamlı düşüklük bulundu. Evre 3 ve evre 4 KBY hastaları arasında istatistiksel anlamlılık yok iken; hemodiyaliz alan hastaların Col-ADP değeri evre 3 ve 4 KBY hastalarının Col-ADP değerinden anlamlı yüksekti ($p=0,019/ 0,007$). Periton diyalizi alan hastaların MPV değeri evre 3 ve 4 KBY hastalarının MPV değerinden anlamlı düşüktü ($p= 0,007$). Evre 3 KBY hastalarının Col-Epi değeri, periton diyalizi hastalarından anlamlı olarak uzundu ($p=0,010$).

16. Trombosit fonksiyonu ile ilişkili olan ortalama trombosit hacmi (MPV); hem diyaliz tedavisi alan ve prediyaliz hastaları olarak gruplanarak incelendiğinde hem de hemodiyaliz alan, periton diyalizi alan, evre 3 ve evre 4 KBY olarak gruplanarak incelendiğinde evreler arasında anlamlı farklılık göstermiştir (**$p= 0,013$ ve $p= 0,03$**).
17. Periton diyalizi alan hastaların Col-epi değeri; 5 (%17,9) hastada düşük, 19 (%67,9) hastada normal, 4 (%12) hastada yüksek bulundu. Col-ADP değeri 1 (%3,2) hastada düşük, 19 (%67,9) hastada normal ve 8 (%25,8) yüksekti. Trombosit sayısı; 2 (%6,5) hastada düşük, 28 (%90,3) hastada normal, 1 (%3,2) hastada ise 450.000/dl nin üzerindeydi. MPV değeri ise; 3 (%10,3) hastada normalin dışında olup 26 (%89,7) hastada normal aralıkta idi. Fibrinojen miktarı ise 3 (15,8) hastada normal olup 16 (%84,2) hastada ise yüksek olarak bulundu.
18. Evre 3 KBY hastalarında Col-epi değeri; 8 (%57,1) hastada normal, 6 (%42,9) hastada yüksek bulundu. Col-ADP değeri 2 (%15,4) hastada düşük, 4 (%30,8) hastada normal, 7 (%54,8) hastada yüksekti. Trombosit sayısı; 1 (%7,2) hastada düşük, 12 (%85,7) hastada normal, 1 (%7,2) hastada ise 450.000/dl nin üzerindeydi. MPV değeri ise; 3 (%21,4) hastada normalin dışında olup 11 (%78,6) hastada normal aralıkta idi. Fibrinojen miktarı 1 (%7,2) hastada düşük, 6 (%15,8) hastada normal olup 5 (%41,7) hastada ise yüksek olarak bulundu.

19. Evre 4 KBY hastalarında Col-epi değeri; hastaların tamamında normaldi. Col-ADP değeri 4 (%57,1) hastada normal, 3 (%49,3) hastada yüksekti. Trombosit sayısı; 1 (%12,5) hastada düşük, 7 (%87,5) hastada normaldi. MPV değeri ise; hastaların yarısında normal aralığın dışında olup yarısında normal aralıkta idi. Fibrinojen miktarı 2 (%33,3) hastada normal olup 4 (%66,7) hastada ise yüksek olarak bulundu.

20. Hemodiyaliz hastalarında bu hematolojik verilerin dağılımı ise şöyleydi:

****Hemodiyaliz öncesinde;** Col-epi değeri; 4 (%57,1) hastada normal, 3 (%42,9) hastada normal aralığın dışında bulundu. Col-ADP, 1 (%14,3) hastada normal, 6 (%85,7) hastada normal dışı iken trombosit sayısı ve MPV değeri 6 (%85,7) hastada normal, 1 (%14,3) hastada normal dışıydı. Fibrinojen miktarı tüm hastalarda normal idi.

**** Hemodiyaliz sonrasında;** Col-epi değeri; hastaların yarısında normal sınırlarda idi. Col-ADP, 1 (%14,3) hastada normal, 6 (%85,7) hastada normal dışı iken trombosit sayısı ve MPV değeri bakılan tüm hastalarda normaldi. Bakılan 5 hastadaki fibrinojen miktarıda normal idi.

21. Hastaların biyokimyasal parametreleri hemodiyaliz alan, periton diyalizi alan, evre 3 ve evre 4 KBY olarak gruplanarak incelendiğinde; kreatin, albumin, Ca, P, Mg, ALP, kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Hasta grupları diyaliz alan ve prediyaliz hastaları olarak belirlendiğinde ise kreatin, albumin, Ca, CaP, Mg, kolesterol, trigliserid arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır.

22. Hematolojik parametreler değerlendirildiği zaman ise her iki şekilde gruplandırmada da hematokrit ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir.

23. Hedeflenen biyokimyasal düzeye göre diyaliz alan ve almayan prediyaliz hastaları arasındaki dağılımda P, CaP, kolesterol, trigliserid ve HDL arasında anlamlı farklılık

çıkılmıştır. Bu grubun hedeflenen hematolojik düzeylere göre değerlendirilmesinde ise ferritin düzeylerinde anlamlı farklılık çıkmıştır.

24. Hedeflenen biyokimyasal düzeye göre tüm hastalar hemodiyaliz alan, periton diyalizi alan, evre 3 ve evre 4 KBY olarak gruplandığında CaXP ve kolesterol arasında anlamlı farklılık çıkmıştır. Bu grubun hedeflenen hematolojik düzeylere göre değerlendirilmesinde ise sadece ferritin düzeylerinde anlamlı farklılık çıkmıştır. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik değerlerinin monoklonal antikor düzeyleri ile korelasyonları da incelenmiştir. Bulunan sonuçlar ise; tüm hastalarda CD41 ile trombosit sayısının, Col-ADP düzeyinin pozitif korelasyonu olan hematolojik veriler olduğudur. Biyokimyasal verilerden ise kreatin, kolesterol ile pozitif ilişki saptanmıştır.
25. CD42a'nın tüm hastalardaki korelasyon durumu ise sadece trombosit sayısının, Col-ADP düzeyinin pozitif korelasyonu belirlenmiştir.
26. CD42b'nin tüm hastalardaki korelasyon durumu değerlendirildiğinde hiçbir parametre ile korelasyonunun olmadığı görülmüştür.
27. CD61'in tüm hastalardaki korelasyon durumu incelendiğinde BUN ve platelet sayısı ile pozitif ilişkili CRP ile ise negatif ilişkili olduğu görülmüştür.
28. Ayrıca hypoalbuminemisi, hipokalsemisi ve olan hedef CaXP düzeyine ulaşma durumu ile düzeyi **Many whitney testi** ile değerlendirildiğinde CD41 CD42a, CD42b ve CD61 arasında korelasyon saptanmamıştır. Eritropoetin, demir ve antihipertansif ilaç tedavisi kullanma ile rezidü renal fonksiyonlarla diyaliz yeterlilik parametrelerinin de tüm hasta grubunda anlamlı bir ilgileşim göstermediği görülmüştür.
29. Diyaliz tedavi programındaki hastalarda ise hematolojik verilerden; platelet sayısının CD41, CD42a ve CD61 ile pozitif ilişkili, fibrinojenin CD41, ricof'un CD42a ile Col-ADP'nin CD41, CD42a ile pozitif korele olduğu görülmüştür. Bu hastalardaki

biyokimyasal parametrelerle monoklonal antikorların ilişkisi değerlendirildiğinde BUN CD61 ile, kreatin ise CD42a ile pozitif ilişkilidir. Albumin, kolesterol, LDL, CD41 ile, Mg CD42b ile, kolesterol ise CD61 ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur.

30. Diyaliz yeterliliğinin göstergeleri olan Ktv/üre, Crcl üre, Crcl t, Rezidü idrar değerleride CD42a ile pozitif ilişkilidir. Yine diyaliz alan hastaların hiçbirinde eritropoetin ve demir ve antihipertansif ilaç tedavisi kullanma, hedef CaXP değerine ulaşma ile ilişki saptanmamıştır.
31. Hemodiyaliz programındaki hastalarda sadece Col-EPİ, Col-ADP ve Fe değerlerinin CD61 ile pozitif korelasyonu saptanmış olup başka hiçbir veri ile ilgileşimi bulunmamıştır.
32. Periton diyaliz programındaki hastalarda; platelet sayısı CD41, CD42a ile ferritin düzeyi de CD42a ile pozitif yönde ilişkili bulunan hematolojik parametrelerdir. CD42a ile pozitif ilişkili biyokimyasal veri ise kreatin olup diyaliz yeterlilik göstergelerinden rezidü idrar varlığı ve Ktv/üre, Crcl total ile pozitif yönde ilişkilidir.
33. Prediyaliz grubundaki hastalarda; platelet sayısı, CD41ve CD61 ile; MPV, CD41 ile; fibrinojen, CD61 ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Biyokimyasal parametrelerden kreatin, CD41 ile CRP, CD42a ile pozitif ilişkilidir.
34. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda CD41, CD42a, CD42b, CD61, Col-EPİ, Col-ADP, Platelet sayısı, MPV, Fibrinojen hemodiyaliz öncesinde hemodiyaliz sonrası değerlerden büyük bulunmuştur
35. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin tüm hasta grubunda Col-Epi ile korelasyonu incelendiğinde; fibrinojen, Col-ADP, kalsiyum ve trigliserid ile pozitif korelasyonu görülmüştür. Hemodiyaliz alan grupta ise; platelet sayısı, MPV değeri, Col-ADP, transferin saturasyonu ve diyaliz süresi ile pozitif ilişkidir. Periton diyalizi alan hastalarda col-Epi ve Col-ADP nin aynı yönde ilişkisi görülmüştür. Diyaliz alan

hastaların tamamı incelendiğinde; Col-Epi'nin Col-ADP ve trigliserid ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür. Prediyaliz hastalarında ise korelasyon ilişkisi şöyle bulunmuştur. Col-Epi; Col-ADP, BUN, kalsiyum, CaXP, PTH ile pozitif ilişkili bulunmuştur.

36. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin tüm hasta grubunda Col-ADP ile korelasyonu incelendiğinde; platelet sayısı, fibrinojen, Col-Epi, kolesterol, LDL ile pozitif korelasyonu görülmüştür. Hemodiyaliz alan grupta ise; platelet sayısı, MPV değeri, Col-AEpi, HDL, trigliserid, transferin saturasyonu ile pozitif ilişkidir. Periton diyalizi alan hastalarda Col-ADP nin col-Epi, LDL, kolesterol ve BUN ile aynı yönde ilişkisi görülmüştür. Diyaliz alan hastaların tamamı incelendiğinde; Col-ADP'nin platelet sayısı, fibrinojen, Col-Epi, kolesterol, LDL ve BUN ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür. Prediyaliz hastalarında ise korelasyon ilişkisi şöyle bulunmuştur. Col-ADP; Col-Epi, kalsiyum, CaXP ile pozitif ilişkili bulunmuştur.

37. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin platelet sayısı ile korelasyonu tüm hasta grubunda fibrinojen, Col-ADP, albümin ve kolesterol ile pozitif yöndedir. Hemodiyaliz alan grupta ise platelet sayısı; MPV değeri, Col-Epi ile pozitif ilişkidir. Periton diyalizi alan hastalarda fibrinojen ve kalsiyum ile aynı yönde ilişkisi görülmüştür. Diyaliz alan hastaların tamamı incelendiğinde; fibrinojen, Col-ADP, albümin ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür. Prediyaliz hastalarında ise korelasyon ilişkisi şöyle bulunmuştur. Fibrinojen, albümin, ALP ve HDL ile pozitif ilişkilidir.

38. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin MPV ile korelasyonu tüm hasta grubunda; hematokrit, kreatin, Mg, trigliserid, KT/V t, Crcl t ile pozitif yöndedir. Hemodiyaliz alan grupta ise MPV değeri, platelet sayısı; Col-Epi ile pozitif ilişkidir. Periton diyalizi alan hastalarda KT/V t, Crcl t, kreatin ile aynı yönde ilişkisi görülmüştür. Diyaliz alan hastaların tamamı incelendiğinde; KT/V t, Crcl t ile pozitif

ilişkili olduğu görülmüştür. Prediyaliz hastalarında ise korelasyon ilişkisi ferritin ve kolesterol ile aynı yöndedir.

39. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin tüm hasta grubunda fibrinojen ile kolerasyonu incelendiğinde; platelet sayısı, Col-ADP, Col-Epi, albümin, kalsiyum kolesterol, LDL ile pozitif korelasyonu görülmüştür. Periton diyalizi alan hastalarda fibrinojenin; kalsiyum, fosfor, CaXP, ALP, kolesterol, LDL, ve diyaliz süresi ile aynı yönde ilişkisi görülmüştür. Diyaliz alan hastaların tamamı incelendiğinde; fibrinojen' nin platelet sayısı, Col-ADP, Col-Epi, kolesterol, LDL, albümin, kalsiyum, ferritin, KT/V t, Crcl t ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür. Prediyaliz hastalarında ise sadece platelet sayısı ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Hemodiyaliz alan grupta ise anlamlı ilişki saptanmamıştır.

6. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda üremiden dolayı kanamaya eğilim artmıştır. Üremik hastalarda hemostaz bozukluk insidansı % 40- 60' tır. Klinik olarak kanama en sık; purpura, ekimoz, menoraji ve gizli veya açık gastrointestinal sistem kanaması şeklindedir. Bu hastalarda rutin diyaliz kullanımı öncesi retroperitoneal, subdural hematom, hemartroz ve pleavral- perikardiyal efüzyon gibi ciddi ve tekrarlayıcı kanamalar olmaktadır. Günümüzde diyaliz programlarının rutin kullanımı nedeniyle ağır major kanamalara rastlanılmaz. Cerrahi girişim ve major travma sırasında meydana gelen kanamalar üremik hastalardaki en ciddi hemorajik problemlerdir. Bununla beraber ciltte yüzeysel ve mukozal kanamalar da çok nadir değildir. Bu bozukluğun nedeni; trombositlerde, damar duvarında ve bunlarla birlikte olan plazma koagülan proteinlerindeki kalitatif ve kantitatif bozukluk olmasına rağmen; üremide kanamaya eğilimin artması net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Üremik hastalarda trombosit yüzey reseptör değişiklikleri hemostatik değişikliklerde çok önemli rol oynuyor olabilir (50). Kanda toksik maddeler trombosit adezyon, agregasyonunu ve trombosit salınımını azalttığı ileri sürülür. Ancak hangilerinin bunu kesin olarak yaptığı bilinmemektedir. Çoğunluğu plazmadaki toksinlere bağlı olan trombositlerin fonksiyonları diyalizle bir miktar düzelir.

Bu çalışmada son dönem böbrek yetmezlikli kronik diyaliz tedavisi almakta olan ve evre III-IV böbrek yetersizliği olan hastalarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu demografik verileri benzer özellikte idi.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda primer hemostazın bozulduğunu göstermek amacıyla flow sitometri ile trombosit yüzey antijenleri bakıldı. Tüm hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CD42b antijeni (GPIb) anlamlı olarak yüksek bulundu (**p:0,020**). CD42a,

CD41 ve CD61 düzeylerinde ise anlamlı bir fark saptanmadı. Diyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezlikli hastaların CD42b değeri prediyaliz grubundaki (evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği) hastalardan anlamlı yüksek bulunmuştur. (Hemodiyaliz grubunda CD41 düzeyi periton diyalizi alan hasta grubunda ise CD42b düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir. Periton diyalizi alan hastaların %32,3'ünde CD42b düzeyi, hemodiyaliz alan hastaların ise %57,2'sinde CD41 düzeyi yüksekti. Hemodiyaliz alan hastalarda diyaliz işlemi sonrası bakılan monoklonal antikor düzeyinde CD41'in normal aralığa indiği görüldü.

Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmemizi sağlayan diğer bir test olan PFA-100 ile elde ettiğimiz sonuçların değerlendirildiğinde; hemodiyaliz hastalarında Col-EPİ ve Col-ADP periton diyalizi alan hastalarından anlamlı yüksek iken fibrinojen anlamlı düşük bulundu. Hemodiyaliz alan hastaların Col-ADP değeri evre 3 ve 4 KBY hastalarının Col-ADP değerinden anlamlı yüksekti. Evre 3 KBY hastalarının Col-Epi değeri, periton diyalizi hastalarından anlamlı olarak uzundu. Bilgin AU ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hemodiyalizin platelet fonksiyonları üzerine etkisi PFA-100 yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Sonuç olarak hemodiyaliz sonrasında CEPİ ve CADP' nin belirgin olarak düzeldiği, her ikisinin de % 25 hastada normal aralığa indiği gösterilmiştir. PFA-100 plateletle ilişkili primer hemostaz bozukluklarının saptamak için sensitif, spesifik, kolay uygulanabilir ve noninvaziv bir yöntem olarak önerilmiştir (134). Zupan IP ve ekibinin 2003 'te yaptığı çalışma göstermiştir ki PFA-100 diyaliz hastalarında plateletle ilişkili primer hemostaz bozukluğunu saptamada oldukça yararlıdır (135).

Hematokrit seviyesindeki artış, damar içindeki kanın türbulansını değiştirip trombositlerin damar duvarı ile etkileşimini bozarak primer hemostazda etkili olur (133). Anemi ile trombosit fonksiyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hasta grupları arasında hematokrit değerleri arasında anlamlı farklılık çıkarken hematokritin CD antikorları ile korelasyonunda anlamlı ilişki belirlenememiştir. Escolar G ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; PFA-100,

üremik ve sirotik hastalarda hematokrit artışından kaynaklanan hemostazdaki değişiklikleri saptamada yeterli sensitiviteye sahip olarak saptanmıştır (133). Zupan ve arkadaşları 2005 yılında hemodiyaliz hastalarında hemostaz bozukluğunun ciddiyetinin anemi ile kolerasyonunu PFA-100 kullanarak değerlendirmiş ve hemodiyaliz alan hastalarda hedef hematokrit seviyesini ROC analizi kullanarak yaklaşık 0,35 olarak saptamıştır. Bu değer aneminin kanama zamanının uzatıcı etkisini önlemek için yeterli olabileceğini öne sürmüştür (136). Biz çalışmamızda hastaların hematokrit değerinin CD düzeyine etkisi olmadığı gibi hastaların rHuEPO, darbopoetin ve demir preparatı kullanmasının da CD düzeyine etkisinin olmadığını gördük. Oysa üremili hastalarda hemostaz mekanizmasındaki defektler; platelet-damar duvarı arasındaki etkileşimin bozulmasına ve aneminin ciddiyetine bağlıdır. rHuEPO tedavisi sadece anemiyi düzeltmez kanama zamanını da kısaltır. Mazerska M ve arkadaşlarının çalışmasında haftada 3 gün 2000 Ü/doz sc kullanılan rHuEPO tedavisinin 1, 2, 4, 8, 12. Haftalardaki trombosit fonksiyonu üzerine etkisi araştırılmış ve en erken 1 hafta sonra rHuEPO tedavisinin kanama zamanını anlamlı olarak kısalttığı saptanmıştır. 1. ayın sonunda ise hastaların çoğunun kanama zamanı normal sınırlara inmiştir. Ayrıca rHuEPO tedavisinin platelet serotonin düzeyini artırmak suretiyle trombosit agregasyonuna eğilim yarattığını böylece tromboz riskini de artırabileceği gösterilmiştir (143). Tàssies D ve arkadaşları da rHuEPO alan hemodiyaliz hastalarında aneminin düzeltilmesi ile platelet fonksiyonlarının düzeldiğini göstermiştir. rHuEPO (haftada 3 kez 40 IU/ kg IV) alan hastalarda tedavi başlamadan önce ve tedavinin 3. dozundan sonra platelet agregasyonu; ADP, kollojen, arşidonik asid, ristosetin, epinefrin ve flow sitometri ile reticulated platelet (genç platelet) saptanarak ölçülmüş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Trombosit agregasyonunun üremili hastalarda tüm agonistlerle bozulmuşken tedavi sonrası ADP ve ristosetin ile olan agregasyonunun düzeldiğini göstermiştir. Tedavinin 3. dozundan sonra genç

plateletlerde artış saptanmış. Tàssies D ve arkadaşları erken evrede rHuEPO tedavisine başlamanın genç plateletlerin artmasını sağladığını söylemişlerdir (144).

Hemodiyaliz alan hasta grubunda alınan kan örneklerinin diyaliz işlemi öncesi ve sonrasında hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmasında CD41 düzeyinin hemodiyaliz öncesinde anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastaların yaklaşık 1/3 'ünde görülen bu yüksekliğin işlem sonrasında normal aralığa indiği ve kontrol grubu ile anlamlı farklılığın ortadan kalktığı görülmektedir. Hastalarda diyaliz sonrasında CD41 düzeyinin düşmesi heparinin bir etkisi olabilir ancak heparinin trombosit fonksiyonunu hangi mekanizma ile bozduğu netlik kazanmamıştır. Liani ve arkadaşları GpIb'nin normal kontrole göre hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Hernandez ve arkadaşları ise CD42b (GPIb) düzeyinde önemli bir farklılık göstermemişlerdir (145). Ballow ve arkadaşları ise hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında GPIIb (CD41) da ciddi bir yükseklik gösterirken, GPIIIa (CD61)daki yüksekliğin çok önemli olmadığını göstermişlerdir (130). GPIb için buldukları sonuçlar ise Lianni ve arkadaşları ile aynıdır. Ayrıca Liani ve arkadaşları sık fistül obstrüksiyon olan hastaların CD41 ve CD61 ekspresyonunun belirgin arttığını söylemişlerdir (49). Ciaciolo ve arkadaşları da hemodiyaliz hastalarında diyaliz membran tipi ile platelet aktivasyonu arasında yakın ilişkiye dikkat çekip; sentetik polysülfon membranda selüloz asetat membrana göre platelet aktivasyonunun daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (146). Bizim hastalarımızın hepsinde aynı tip membran kullanıldığından böyle bir karşılaşma yapmamız mümkün olmadı.

Hastaların monoklonal antikorların diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde CD41'in diyalize başlanma süresi ile pozitif ilişkili olduğu hastaların diyaliz alma süresi arttıkça fibrinojen reseptörü olan CD41(GPIIb) düzeyinin arttığı görülmüştür. CD41 birbirine disülfid bağlarla bağlanmış iki zincirden (α , β) oluşan transmembran glikoproteinidir ve nonkovalant bağla CD61 (GPIIIa)'e bağlanıp GPIIbIIIa'yı oluşturur. CD61 (GPIIIa); Col-Epi ve Col-ADP

ile pozitif ilişkilidir. Col-Epi ve Col-ADP deki artış kanama zamanındaki uzamayı gösterirken CD61 'inde arttığını düşündürür. Aynı zamanda CD61 hemodiyaliz hastalarında demir düzeyi ile ilişkilidir. Fe düzeyinde düşüklüğün CD61 düzeyinde de düşüklüğe sebep olabilir. Bu hastalarda demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi kanamaya yatkınlığı önleyebilir.

Bu hastalarda col-epi ve col ADP de aynı yönde hareket eder ve transferin satürasyonundan etkilenir. Col-ADP, demir düzeyinden de etkilenir. Hastaların Fe depoları yüksekliği daha önce aldıkları ERT transfüzyonuna ve aldıkları demir replasman tedavisine bağlı olabilir. Kanama zamanı göstergeleri ile demir parametreleri arasında çıkan bu ilişki böbrek yetmezliği ilerledikçe kanama zamanının uzadığı çıkarımını yapmamızı sağlayabilir. Ayrıca diyaliz süresi uzadıkça Col-ADP süresinde uzadığı görülmüştür ki buda işlem sırasında hastaların heparine maruz kalması ile açıklanmıştır.

Yağ metabolizmasını değerlendirmemizi sağlayan TG ve HDL'nin col-ADP süresinde uzama ile pozitif ilişkili olduğu da yapılan bir diğer çıkarımdır ve bu heparin de etkisi ile olabilir. Heparinin güçlü bir antikoagülasyon sağlayan etkisinin yanısıra plazma lipolitik aktivitesini artırıcı özelliği de vardır Böbrek hastalarında lipoprotein anormallikleri azalan renal fonksiyona bağlı olarak yavaş yavaş oluşur. Kreatinin klirensi % 50-60 ml/dk altına düştüğünde rutin laboratuvar teknikleri ile lipoprotein anormallikleri gösterilebilir. KBY ve hemodiyaliz alan hastalardaki lipoprotein anormalliklerinin nedeni lipoprotein katabolizmasının bozulmasıdır. Azalan böbrek fonksiyonu ile paralel olarak VLDL artar ve HDL düşüşü buna eşlik eder. Total kolesterol seviyesi genelde normaldir. Birçok araştırmacı hepatik trigliserid lipaz (HTGL) ve lipoprotein lipaz (LPL)'in üremide azaldığını göstermiştir (129). Hemodiyaliz alan hastalarda heparinin etkisi ile trigliserid ve total kolesterol ve LDL'nin arttığını, HDL'nin azaldığını göstermişlerdir. Heparin ve LMWH'nin hemodiyalizde uzun süre kullanımının lipid metabolizmasına etkilerini araştıran değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Schraeder bir yıl süren ve Heparin-LMWH'in HD

hastalarında lipid profiline etkisini araştırdığı çalışmasında, heparinin trigliserid ve total kolesterol seviyesini arttırdığını göstermiştir.

Hemodiyaliz hastalarında işlem sonrası platelet sayısının arttığı ve platelet sayısının, trombopoezin göstergesi olan MPV artışı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Col-Epi'nin uzaması da MPV'deki artış paraleldir.

Sreedhara R ve arkadaşları ise üremili hastalarda fibrinojen fragmentaları (veya olası vWF fragmentları) GPIIb-IIIa reseptörüne bağlanarak fonksiyonel GPIIb-IIIa reseptör sayısını azaltmak suretiyle platelet disfonksiyonuna neden olduğunu öne sürmüşlerdir (137). Fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) ile ilgili bir diğer çalışma da Thekkedath UR arkadaşları tarafından yapılmış olup; bu çalışmada fibrinogen yıkım ürünleri üremik hastalarda artmış düzeyde bulunmuştur. Hemodiyalizin FYÜ'ni önemli oranda azalttığı, endojen FYÜ'lerinin platelet fonksiyonunu GPIIb-IIIa (fibrinojen) reseptörüne kompetatif bağlanarak inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Büyüklüğü 100 kDa' nun üzerinde olan FYÜ 'lerinin plazma seviyesinin azalması hemodiyaliz işleminde diyaliz membranından absorpsiyon yolu ile uzaklaştırılmasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir (138). Kozek-Langenecker SA ve arkadaşları da üremili hastalarda hastalarda FYÜ'lerinin platelet yüzeyindeki fibrinojen reseptörüne (GP2b3a) bağlanarak hücrenin aktivasyonunu engelleyerek platelet fonksiyonunu bozduğunu söylemişlerdir (140). Benigni ve arkadaşları ise; GP2b3a reseptör ekspresyonu normal olarak saptanmış ancak aktive olamadığı gösterilmiştir. GP1b' in vWf bağlanması normal olarak bulunmuştur (139).

KBY de platelet fonksiyon bozukluğu ve kanamaya yatkınlık tam olarak tanımlanamamış komplikasyonlardır. Subendotele adezyonda ve trombosit agregasyonunda fibrinojen reseptörü GPIIbIIIa santral rol oynar. Üremide platelet fonksiyon bozukluğunun altında yatan temel sebepte bu reseptördeki defektir. Gawaz MP ve arkadaşlarının çalışmasında flow

sitometri ile agregasyonu değerlendirmek için anti GPIIb/IIIa mAb(anti-LIBS1 ve anti-PMI-1) bakılmıştır. Üremili hastalarda alfa granül sekresyonunu ve ligand-reseptör etkileşimini bozularak antifibrinojen ve anti trombospondin mAb'nin aktive plateletlere bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz ile özellikle GPIIb/IIIa fonksiyonunu böylece de trombosit agregasyonunu düzeldiği görülmüş buradan da GPIIb/IIIa'ya fibrinojen bağlanmasını üremik toksinlerin inhibe ettiği sonucu çıkarılmıştır (141).

Tassies D ve arkadaşları üremili hastalarda agregasyon bozukluğunu saptamak üzere flow sitometri ile platelet RNA içerikleri ölçerek yaptıkları çalışmada; hemodiyaliz, CAPD, Evre 4 KBY ve kontrol grubu olmak üzere 4 grup oluşturmuştur. Agregometre ile yapılan çalışmada hemodiyaliz hastalarında ADP ve ristosetin seviyesi düşük iken CAPD ve KBY hastalarında normal bulunmuştur. Hemodiyaliz alan hastalarda platelet RNA içeriği kontrol grubuna göre önemli oranda düşük saptanmıştır. CAPD, evre 4 KBY ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunamamış. Hemodiyaliz sonrası bu hastalarda reticulated platelet (genç platelet), ADP ve ristocetin miktarı artmıştır. Üremili hastalarda hemodiyaliz, daha aktif ve genç plateletlerin eliminasyonu yoluyla, RNA den zengin plateletlerin kısmen azaltarak mevcut trombopatiyi düzeltebileceğini göstermişlerdir (145).

Periton diyalizi alan hasta grubunda trombosit fonksiyonlarından CD42b'nin anlamlı yüksekliği göze çarpmaktadır. Prediyaliz hastalarında bu düzey normalken periton diyalizi alan hastalarda bu antijenin yüksekliği bize diyaliz tedavisinin primer hemostazı CD42b düzeyini artırarak düzelttiğini düşündürmektedir. CD42a antijeni (GPIX), bir transmembran glikoproteini olup CD42b (GPIb) ile nonkovalent kompleks (GPIbIX) yapar ve vWf bağımlı adezyon reseptörü olarak bilinir. CD42b/ CD42a (GPIbIX) düzeyinin hastanın hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisine baktığımızda; CD42a'nın hastanın rezidü idrar varlığı, total kreatin klirensi ve KT/V üre ile pozitif ilişkisine dayanarak; böbrek fonksiyonları kısmen korunan ve etkin diyaliz yapılan hastalarda trombosit adezyonunu sağlayan GPIX

düzeyinin yükseldiği çıkarımında bulunduk. Kısaca etkin periton diyalizi yapılması trombosit adezyonunu düzeltir denilebilir. Ayrıca demir düzeyini yükseltmek de, bu hastalarda vWf reseptörü olan CD41a seviyesini yükseltir ki; bu durum KBY hastalarında demir replasman tedavisinin önemini gösterir. Benzer şekilde Himmelfarb ve arkadaşları periton diyalizi alan hastalarda GPIb ve GPIX'un plazma membran ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yükseldiğini bulmuşlardır (128). Öte yandan Liani ve arkadaşları GPIb'nin normal kontrole göre periton diyalizi hastalarında düştüğünü göstermişlerdir. Solvati ve Laini üremik hastalarda CD42b (GPIb) düzeyini sağlıklı kontrol ile yapılan karşılaştırmalarda hemodiyaliz ve periton diyalizinden bağımsız olarak düşük bulmuştur (50). Salvati F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; GPIb açısından hemodiyaliz ve periton düzeyi arasında anlamlı fark olmayıp üremik hastalarda GPIb defekti serum kreatin düzeyi ile negatif ilişkili bulunmuştur (50). Bizim çalışmamızda ise CD42b ile kompleks yapmış halde bulunan CD42a'nın kreatin düzeyi ile pozitif ilişkisi göze çarpmaktadır. Ballow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hasta grupları arasında CD42a ve CD42b arasında anlamlı bir fark yokken böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda bu antijen değerlerinde kontrol gruba göre önemli düşüş kaydedilmiştir. (130).

Salvati F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; üremik hastalarda GP2b3a düzeyi hemodiyaliz ve periton diyalizi arasında farklılık saptanmıştır. Periton diyalizinin GP2b3a'yı daha iyi düzelttiği gözlenmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ateroskleroz ve antitrombotik komplikasyonlar periton diyalizi uygulanan hastalarda daha iyi klinik düzelme göstermiştir (50). Nomura S ve arkadaşları ise üremik hastalarda GPIb ekspresyonu azalmış olmakla beraber GPIIb/IIIa ekspresyonunun normal olduğunu flow sitometri ile göstermiştir. Pekçok koagülasyon marker üremide artmasına rağmen başlıca değişikliğin platelet aktivasyonunda olduğunu belirtmişlerdir (130).

Periton diyalizi alan hastalarda Col-epi ve Col-ADP değerleri hemodiyaliz hastalarına

göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durumu hemodiyaliz alan hastalarda işlem sırasında aldıkları heparinin trombosit fonksiyonlarını bozucu etkisine bağladık. Periton diyalizi alan hastalardaki col-Epi değerinin evre 3 KBY hastalarının col-Epi değerinden düşük olması bize yapılan periton diyalizinin trombosit fonksiyonlarını düzelterek kanama zamanını kısalttığını gösterdi.

Parametrelerin korelasyonu değerlendirildiğindeyse; BUN yüksekliğinin Col-ADP ile pozitif ilişkili bulduk. Yani böbrek fonksiyonları bozuldukça kanama zamanı da uzar.

Üremili hastalarda lipid metabolizma bozukluğu ateroskleroza zemin hazırlayarak önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer hemostazın bozulmasına nedenlerinden biri de vasküler endotelyal yapının değişmesidir. Kolesterol ve LDL düzeyindeki yükseklik Col-ADP ve fibrinojenin de yükselmesi ile ilişkilidir. Üremili hastalarda lipid profilinin kontrol altında olması kanama zamanı kısaltarak kanama komplikasyonlarının azalmasını sağlayabilir.

Böbrek fonksiyonlarında bozulmayı gösteren kreatin yüksekliği kişinin MPV değeri ile pozitif ilişkilidir. Ayrıca KTV/t ve CrCl T değerlerindeki artış yani diyalizin etkinliğinin daha iyi olması ortalama trombosit hacminin de yükselmesini sağlar. Etkin diyaliz yapılması trombopoezi uyarır (132).

Trombositlerin fibrinojen içermesi nedeni ile çok düşük plazma fibrinojeninin kanama zamanında uzamaya neden olabilir (133). Periton diyalizi yapılan hastalarda fibrinojen yüksekliği trombosit sayısı ve diyalize başlanma süresinin uzunluğu ile doğru orantılıdır. Hastalarda kemik metabolizmasında fibrinojen miktarını etkiler. Ca, P, CaX P ve ALP yüksekliği fibrinojen miktarının yüksekliği ile doğru orantılıdır.

Diyaliz alan hastaların tamamı birlikte değerlendirildiğinde; primer hemostazı etkileyen trombosit sayısının, trombosit yüzey antijeni CD41/CD61 ve CD42a ile, Col-ADP

değerinin de CD41 ve CD42a düzeyleri ile pozitif ilişkisi görülmüştür. Hastaların BUN yüksekliği CD61, kreatin yüksekliği CD42a yüksekliği ile ilgilidir. Dolayısı ile hastaların böbrek fonksiyonu bozuldukça platelet yüzeyine bu antikorların ekspresyonunda artış gözlemlenebilir. Walkowiak ve arkadaşlarının yaptığı çalışma göstermiştir ki, renal yetmezlik ilerledikçe plateletlerin tromboza eğilimi artar (142). Hastaların albümin düzeylerindeki düşüklüğün trombositopeni ile platelet agregasyonunda görevli CD41 düşüklüğü ile ilişkisi saptandı. Hastanın albümin düzeyini 3,5 g/dl nin üzerinde tutabilmek kanama komplikasyonlarının da azalmasını sağlayabilir.

Diyaliz alan hastalarda lipid metabolizma bozukluklarından hiperkolesterolemi, LDL yüksekliği CD 41 yüksekliğiyle korele olup, hipertrigliseridemi kanama zamanında uzama ile koreledir. HDL yüksekliği ise CD61'in artışı ile aynı yönde ilişkilidir. Etkin diyaliz uygulanması; iyi bir KTV/üre CrCl üre ve CrCl T değeri ile hastanın böbrek fonksiyonlarının kısmen korunduğunu gösteren rezidüel idrar varlığı CD42a düzeyi ile pozitif ilişkilidir. Yani diyaliz hastalarında iyi yeterli bir diyaliz trombosit adezyon bozukluğunun oluşmasını önleyebilir. Hastaların rezidü renal fonksiyonları kaybolana dek trombositlerde adezyon fonksiyonların yapmaya devam ederler denilebilir. Ayrıca KTV/t ve CrCl t trombosit ortalama çapının artışı ile ilişkili olup etkin diyaliz tedavisinin trombopoezi uyardığı çıkarımını yaptırabilir.

Prediyaliz grubu (Evre 3 ve evre 4 KBY hastaları) değerlendirildiğinde, prediyaliz hastalarında platelet sayısının fibrinojen reseptörü GPIIb/IIIa (CD41CD61) ile, MPV'nin CD41 ile pozitif ilişkili olduğunu gördük. Hastalardaki BUN yüksekliği Col-Epi de yani kanama zamanında yükseklikle ilişkili olup, kreatin yüksekliği CD41 düzeyinde artış ile ilişkilidir. Bu hastalarda da hipoalbuminemi trombositopeni ile koreledir. Akut faz reaktanı olan CRP CD42a düzeyi ile ferritinde MPV düzeyi ile pozitif ilişkilidir.

Prediyaliz hastalarında kemik metabolizmasında meydana gelen değişiklikler (Ca, P, CaxP, ALP ve PTH yüksekliği gibi) Col-ADP ve Col-Epi değerlerinde uzama ile ilişkilidir. Hastanın KBY ilerledikçe görülen kemik metabolizma komplikasyonları, hastaların uzun dönemde kanama bozuklukları ile karşılaşabileceklerini düşündürebilir. Hastalardaki hiperkolesterolemi MPV ile ilişkili iken HDL düşüklüğü de trombositopeni ile ilişkilidir.

Üremide kanama bozukluğunun net mekanizmasını ortaya koymak oldukça zor olup bu konudaki yayınlarda çelişkilidir. Bu hastalarda kanamaya eğilimi saptamak riskli hastaya yaklaşımda ve tedavide ilerlemeyi sağlar. Çalışmamızı kısaca toparlamak gerekirse prediyaliz hastalarında trombosit adezyon reseptörleri yükselmiş olup etkin bir periton diyalizi ile hastalardaki reseptör düzeyi normale dönmüştür. Bu hastalarda demir eksikliğini, hipoalbuminemi, hiperlipidemi düzeltmek, kemik metabolizmasını kontrol altında tutmak ve diyaliz işlemini etkin olarak yapmak trombosit fonksiyonlarının korunmasını sağlar.

7. ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda üremiden dolayı kanamaya eğilim artmıştır. Üremik hastalarda hemostaz bozukluk insidansı % 40- 60' tır. Klinik olarak kanama en sık; purpura, ekimoz, menoraji ve gizli veya açık gastrointestinal sistem kanaması şeklindedir. Bu hastalarda rutin diyaliz kullanımı öncesi retroperitoneal, subdural hematom, hemartroz ve pleural- perikardiyal efüzyon gibi ciddi ve tekrarlayıcı kanamalar olmaktaydı. Günümüzde diyaliz programlarının rutin kullanımı nedeniyle ağır major kanamalara rastlanılmaz. Cerrahi girişim ve major travma sırasında meydana gelen kanamalar üremik hastalardaki en ciddi hemorajik problemlerdir. Bununla beraber ciltte yüzeysel ve mukozal kanamalar da çok nadir değildir.

Bu bozukluğun nedeni; trombositlerde, damar duvarında ve bunlarla birlikte olan plazma koagülan proteinlerindeki kalitatif ve kantitatif bozukluk olmasına rağmen; üremide kanamaya eğilimin artması net bir şekilde ortaya konulamamıştır. KBY de trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olan başlıca mekanizmalar şöyle özetlenebilir;

Platelet ve damar duvarı etkileşiminde ve adezyonda defekt:

- Azalmış vWf aktivitesi
- Üremik plazmada inhibitör maddelerin varlığı
- Nitrik oksid ve prostosiklin salınımının artması

Platelet sekresyon defekti:

- Araşidonik asid metabolizmasında Tromboksan A2 üretiminin azalması yönünde değişiklik
- İntrasellüler Ca mobilizasyonunun bozulması
- Plateletten ADP, epinefrin ve serotonin salınımının azalması

Platelet agregasyon defekti:

- Platelet yüzey reseptörü GPIIb/IIIa'nın azalması
- Üremik plazmada inhibitör maddelerin varlığı

Azalmış eritrosit kitlesi:

- Kan akımı içindeki hemodinamik değişiklik.
- Eritrositlerin plateletlere yapışması.

Azalmış trombosit kitlesi

Antikoagülan tedavi

Pıhtılaşma faktörlerinde değişiklikler

Bu çalışmada son dönem böbrek yetmezlikli kronik diyaliz tedavisi almakta olan ve evre III-IV böbrek yetersizliği olan hastalarda trombosit fonksiyonlarının flow sitometri ve PFA-100 yöntemiyle değerlendirdik.

Tüm hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CD42b hastalarda anlamlı bir artış bulundu. Bu artışın periton diyalizi alan hastalardan kaynaklandığı prediyaliz hastalarında CD42b seviyesi normalken periton diyalizi alan hastalarda bu yüzey reseptörünün seviyesinin arttığı görüldü. Hemodiyaliz alan grupta ise CD41 seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı yüksekken diyaliz işleminden sonra normal aralığa inmiştir. Periton diyalizi alan hastaların %32,3'ünde CD42b yüksek bulundu. Hemodiyaliz hastalarının ise CD41 değeri %57,2 hastada yüksek bulundu. Diyaliz işleminden sonra tamamı normal seviyedeydi.

Trombosit fonksiyonlarını değerlendirmemizi sağlayan diğer bir test olan PFA-100 ile elde ettiğimiz sonuçların değerlendirildiğinde; hemodiyaliz hastalarında Col-EPİ ve Col-ADP periton diyalizi alan hastalarından anlamlı yüksek iken fibrinojen anlamlı düşük bulundu. Hemodiyaliz alan hastaların Col-ADP değeri evre 3 ve 4 KBY hastalarının Col-ADP

değerinden anlamlı yüksekti. Evre 3 KBY hastalarının Col-Epi değeri, periton diyalizi hastalarından anlamlı olarak uzundu.

Anemi ile trombosit fonksiyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hasta grupları arasında hematokrit değerleri arasında anlamlı farklılık çıkarken hematokritin CD antikorları ile korelasyonunda anlamlı ilişki belirlenememiştir. Biz çalışmamızda hastaların hematokrit değerinin CD düzeyine etkisi olmadığı gibi hastaların rHuEPO, darbopoetin ve demir preparatı kullanmasının da CD düzeyine etkisinin olmadığını gördük.

Hemodiyaliz hastalarının platelet yüzey antijenlerinin, diyaliz işlemi öncesi ve sonrasında hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmasında CD41 düzeyinin hemodiyaliz öncesinde anlamlı olarak yüksek olduğu ve hastaların %57'sinde görülen bu yüksekliğin işlem sonrasında normal aralığa indiği ve kontrol grubu ile anlamlı farklılığın ortadan kalktığı görülmektedir. Hastaların monoklonal antikorların diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde CD41'in diyalize başlanma süresi ile pozitif ilişkili olduğu hastaların diyaliz alma süresi arttıkça fibrinojen reseptörü olan CD41(GPIIb) düzeyinin arttığı görülmüştür. CD41 birbirine disülfid bağlarla bağlanmış iki zincirden (α , β) oluşan transmembran glikoproteinidir ve nonkovalant bağla CD61 (GPIIIa)'e bağlanıp GPIIbIIIa'yı oluşturur. CD61 (GPIIIa); Col-Epi ve Col-ADP ile pozitif ilişkilidir. Col-Epi ve Col-ADP deki artış kanama zamanındaki uzamayı gösterirken CD61'inde arttığını düşündürür. Aynı zamanda CD61 hemodiyaliz hastalarında demir düzeyi ile ilişkilidir. Fe düzeyinde düşüklüğün CD61 düzeyinde de düşüklüğe sebep olabilir. Bu hastalarda demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi kanamaya yatkınlığı önleyebilir.

Bu hastalarda col-epi ve col ADP de aynı yönde hareket eder ve transferin satürasyonundan etkilenir. Col-ADP, demir düzeyinden de etkilenir. Ayrıca diyaliz süresi uzadıkça Col-ADP süresinde uzadığı görülmüştür ki buda işlem sırasında hastaların heparine maruz kalması ile açıklanmıştır.

Yağ metabolizmasını değerlendirmemizi sağlayan TG ve HDL'nin col-ADP süresinde uzama ile pozitif ilişkili olduğu da yapılan bir diğer çıkarımdır ve bu heparin de etkisi ile olabilir.

Hemodiyaliz hastalarında işlem sonrası platelet sayısının arttığı ve platelet sayısının, trombopoezin göstergesi olan MPV artışı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Col-Epi'nin uzaması da MPV'deki artış paraleldir.

Periton diyalizi alan hasta grubunda trombosit fonksiyonlarından CD42b'nin anlamlı yüksekliği göze çarpmaktadır. Prediyaliz hastalarında bu düzey normalken periton diyalizi alan hastalarda bu antijenin yüksekliği bize diyaliz tedavisinin primer hemostazı CD42b düzeyini artırarak düzelttiğini düşündürmektedir. CD42a antijeni (GPIX), bir transmembran glikoproteini olup CD42b (GPIb) ile nonkovalent kompleks (GPIbIX) yapar ve vWf bağımlı adezyon reseptörü olarak bilinir.

CD42b/ CD42a (GPIbIX) düzeyinin hastanın hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisine baktığımızda; CD42a 'nın hastanın rezidü idrar varlığı, total kreatin klirensi ve KT/V üre ile pozitif ilişkisi görülmüştür. Etkin periton diyalizi yapılması trombosit adezyonunu düzeltir denilebilir. Ayrıca demir düzeyini yükseltmek de, bu hastalarda vWf reseptörü olan CD41a seviyesini yükseltir ki; bu durum KBY hastalarında demir replasman tedavisinin önemini gösterir. CD42b ile kompleks yapmış halde bulunan CD42a 'nın kreatin düzeyi ile pozitif ilişkisi göze çarpmaktadır.

Periton diyalizi alan hastalarda Col-epi ve Col-ADP değerleri hemodiyaliz hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durumu hemodiyaliz alan hastalarda işlem sırasında aldıkları heparinin trombosit fonksiyonlarını bozucu etkisine bağladık. Periton diyalizi alan hastalardaki col-Epi değerinin evre 3 KBY hastalarının col-Epi değerinden düşük olması bize

yapılan periton diyalizinin trombosit fonksiyonlarını düzelterek kanama zamanını kısalttığını gösterdi.

Parametrelerin korelasyonu değerlendirildiğindeyse; BUN yüksekliğinin Col-ADP ile pozitif ilişkili bulduk. Yani böbrek fonksiyonları bozuldukça kanama zamanı da uzar.

Üremili hastalarda lipid metabolizmasıyla ilgili kolesterol ve LDL düzeyindeki yükseklik Col-ADP ve fibrinojenin de yükselmesi ile ilişkilidir. Üremili hastalarda lipid profilinin kontrol altında olması kanama zamanı kısaltarak kanama komplikasyonlarının azalmasını sağlayabilir.

Böbrek fonksiyonlarında bozulmayı gösteren kreatin yüksekliği kişinin MPV değeri ile pozitif ilişkilidir. Ayrıca KTV/t ve CrCl T değerlerindeki artış yani diyalizin etkinliğinin daha iyi olması ortalama trombosit hacminin de yükselmesini sağlar. Etkin diyaliz yapılması trombopoezi uyarır (132).

Periton diyalizi yapılan hastalarda fibrinojen yüksekliği trombosit sayısı ve diyalize başlanma süresinin uzunluğu ile doğru orantılıdır. Hastalarda kemik metabolizmasında fibrinojen miktarını etkiler. Ca, P, CaX P ve ALP yüksekliği fibrinojen miktarının yüksekliği ile doğru orantılıdır.

Prediyaliz grubu (Evre 3 ve evre 4 KBY hastaları) değerlendirildiğinde, prediyaliz hastalarında platelet sayısının fibrinojen reseptörü GPIIb/IIIa (CD41/CD61) ile, MPV'nin CD41 ile pozitif ilişkili olduğunu gördük. Hastalardaki BUN yüksekliği Col-Epi de yani kanama zamanında yükseklikle ilişkili olup, kreatin yüksekliği CD41 düzeyinde artış ile ilişkilidir. Bu hastalarda da hipoalbuminemi trombositopeni ile koreledir. Akut faz reaktanı olan CRP CD42a düzeyi ile ferritinde MPV düzeyi ile pozitif ilişkilidir.

Prediyaliz hastalarında kemik metabolizmasında meydana gelen değişiklikler (Ca, P,

CaxP, ALP ve PTH yüksekliği gibi) Col-ADP ve Col-Epi değerlerinde uzama ile ilişkilidir. Hastanın KBY ilerledikęe görülen kemik metabolizma komplikasyonları, hastaların uzun dönemde kanama bozuklukları ile karşılaşabileceklerini düşündürebilir. Hastalardaki hiperkolesterolemi MPV ile ilişkili iken HDL düşüklüğü de trombositopeni ile ilişkilidir.

Üremide kanama bozukluğunun net mekanizmasını ortaya koymak oldukęa zor olup bu konudaki yayınlarda çelişkilidir. Bu hastalarda kanamaya eğilimi saptamak riskli hastaya yaklaşımda ve tedavide ilerlemeyi sağlar.çalışmamızı kısaca toparlamak gerekirse prediyaliz hastalarında trombosit adezyon reseptörleri yükselmiş olup etkin bir periton diyalizi ile hastalardaki reseptör düzeyi normale dönmüştür. Bu hastalarda demir eksikliğini, hipoalbuminemi, hiperlipidemi, hiperlipidemi, kemik metabolizmasını kontrol altında tutmak ve diyaliz işlemini etkin olarak yapmak trombosit fonksiyonlarının korunmasını sağlar.

8. KAYNAKLAR

- 1-Süleymanlar G,Akoğlu E.Kronik böbrek yetmezliği. Temel İç Hastalıkları .İliçin G,Biberoğlu K,Ünal S,Akalın S,Süleymanlar G(eds).*Güneş Kitabevi 1996:769-802.*
- 2-Fine LG, Kurtz I, Woolf AS. Pathophysiology and Nephron adaptation in chronic renal failure. *Disease of kidney 5th edition:1992;volume 3:2703*
- 3-United States Renal Data System (USRDS) 1999 Annual Report. *Am J Kidney Dis 1999;8:113-28*
- 4-Mongal NE, Milfred DV, Hulton SA, Taylor CM.The prevalance and treatment of end stage renal disease in an Asian child population. *Nephrol Dial Transplant 1997;12(12):2517-20*
- 5-Erek E.Kronik böbrek yetersizliği ve diyaliz. *Neroloji. İstanbul 1988;254-284.*
- 6-Urizar ER. Chronic renal failure and renal transplantation. *Nephrology 1998;1771-75*
- 7-Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G.Türkiye’de nefroloji–diyaliz ve transplantasyon. *Türk Nefroloji Derneği yayınları. İstanbul 2003;47-61*
- 8-Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol 2002 Jun;17(6):450-55*
- 9-Dubrow A and Levin NW. Biochemical and humoral alterations in chronic renal failure. In:Jacobson HR,Striker GE,Klahr S.*The Principles and Practise of Nephrology.Second ed:596-603,1995*
- 10-Böbrek yetmezliği olan yeni hasta/Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında diyalize başlama zamanı, in: Uslan İ.Çev.ed.*Oxford Diyaliz El kitabı.Nobel Tıp Kitabevi,İstanbul.2002;16-18*
- 11-Jacobson HR,.Chronic renal failure :Pathophysiology.*Lancet 1991;338:419-23*
- 12-Saatçi Ü.Kronik Böbrek Yetmezliği in: Akoğlu E ed.*Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Diyaliz Bilim Kurulu Kurs Kitabı. Ankara 1998;1-7.*
- 13-Böbrek Yetmezliği. İn: Keklikoğlu M. Çev.ed. *The Merck Manuel tanı/tedavi el kitabı.Nobel tıp kitabevi.1995:1661-68*
- 14-Kimmel Paul L.Management of the patient with chronic renal disease. *Primer on kidney disease.433-440 second edition 1998,NKF*
- 15-Coleman AJ, Aeias M, et al. The mekanism of salt watage in chronic renal disease.*J Clin Invest 1966;15:1116*

- 16-Kher KK, Makker SP, *Clinical Pediatric Nephrology*.1992;501-96
- 17-Port RE, Ding RW, Fies T, Scharer K. With erythropoetin for renal anemia. *Pediatr Nephrol* 1997 Oct;11(5):628-630
- 18-Sanchez CP, Salusky IB, The renal bone diseases in children treated with dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 1996;3(1).14-23
- 19-Alessi G, Urso S, Risi D, Paletsini M. Radological study of bone change in the foot chronic renal insufficiency. *Ital J Orthop Traumatol* 1987,13(1).113-19
- 20-Clinical Practice Guidlines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasification, and Stratification. *AJKD, National Kidney Foundation, Vol 139 No 2 Suppl 1, Feb 2002*
- 21-Peritoneal dialysis. Handbook of dialysis. Daugirdas JT, Ing TS(eds). Little, Brown and Company. Boston 1994;243-366
- 22- Böbrek yetmezliği olan yeni hasta/Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında diyalize başlama zamanı, in: Uslan İ.Çev.ed. *Oxford Diyaliz El kitabı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002;34-39*
- 23-Pawlaczyk K, Kuzlan M, Wieczorowska-Tobis K, et al. Species-dependent topoghrapy of the peritoneum. *Adv Perit Dial* 1996;12:3
- 24-Fox JR, wayland H. Intersistial diffusion of macromolecules in the rat mesentry. *Microvasc Res* 1979;18:255
- 25-Rippe B, Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls: *The two-pore theory*. *Physiol Rev* 1994;74:163
- 26-Marples D. Aquaporins: Role in renal function and peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001;21:212
- 27-Blake PG and Daugirdas JT: Physiology of peritoneal dialysis. Lippincott Williams & Wilkins, 2001:281-96
- 28-Imholz AI, Koomen GC, Voorn WJ, et al. Day to day variability of fluid and solute transport in upright and recumbent positons during CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:146
- 29-Vanholder RC and Lameire NH. Osmotic agents in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1996;50:86-91
- 30-Oymak O. SAPD tedavisi için hasta seçimi. *Diyaliz ve Nefroloji Bülteni* 1997;1(3):163
- 31-Twardovski ZJ. Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. *Blood Purif* 1989;7:95-108

- 32-Selgas R,Bajo MA, Fernandez –Reyes MJ. Bosque E,Lopez Reveulta, Jimenez C,Borrego F,Alvaro F.An analysis of adequacy of dialysis in a selected population on CAPD for over 3 years. *Nephrol Dial Transplant*.1993 8:1244-53
- 33-Goodship THJ, Deetjin-Passlick J, War MK, Wilkinson R.Adaquency of dialysis and nutritonial satus in CAPD *Nephrol Dial transplant* 1993 8:1366-71.
- 34-Kai AR, Chirster H.Peritoneal dialysis in infants. *Pediatr Nephrol* 2006;21:751-56
- 35-.Guyton A, Hall J: Textbook Medikal Physiology. Hayrunisa Ç,10th Edn, 2001; 1220-1242, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul Khanna R.Applied peritoneal physiplogy. *Semin Dial*,1999,12:32-37
- 36-.Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: Nefroloji El Kitabı. 3. Basım;2002; 328-329, Nobel TıpKitabevi, İstanbul
- 37-.Arık N: Nefroloji Kitabı. Birinci Baskı, 2001; Deniz Matbacılık, İstanbul
- Shetty A.Oeropoulos DG. Ultrafiltration failure in CAPD. *J Postgrad Med* 40:1994,185-193
- 38-.Daugirdas Jt, Blake P, Ing T. Diyaliz El Kitabı. 2003 Güneş Kitapevi
- 39.Lewis JH, Zucker MB, Ferguson JH,: Bleeding tendency in üremia. *Blood* 11: 1073-1076,1996.
- 40-.Rath CE, Milliard JA.Schreiner GE: Bleeding tendency in üremia. *N Engl J Med* 257:808-811,1997
- 41-Deyking D, Uremic bleeding . kidney Int 1983;24;698-703
- 42- Di Minno G, Martinez J, Mc,kean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S; Platelet dysfunction üremia; multifaceted defect partiaaly corrected by dialysis. *Am J Med* 79:552-559,1995)
43. Bloom AI, Evans EP, Branch RA: Platelet function in chronic renal failure. *Acta univ Carol Med Monongr* 53:333-338,1998
- 44.Jungers P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descaps LB, Mann NK, Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in prediyalisis and patients: a multicenter study in the Ile De France District. *Nephrol Dial Transplant*1199;14:898
- 45.Symson HS,Wrong OM: Üremic pericarditis with cardiac tamponade: a report of four caces, *Br Med J* 1:605-606,1994
- 46.Alfrey AC, Gross JE Odgen DA, Vogel JH, Holmes J: Uremic hemipericardium. *Am J Med* 45:391-400, 1998
47. Berger HW,Rammohan G, Neff MS, Buhain WJ; Üremic pleural effusion: a study in 14 patients on chronic dyalisis. *Ann Intern Med* 82:362-364,1995

48. Schafer AI: Acquired disorders of platelet function. In: Loscalzo J, Schafer AI (eds), *Thrombosis and hemorrhage*. Oxford: Blackwell Scientific, 1994:635-653
49. Lianni M, Salvati F, Tresca E, Diapolo G, Vitacolonna L, Golato M, Velussi C. Arteriovenous fistula obstruction and platelet receptors for vWf and for fibrinogen (GPIb, GPIIb/IIIa) in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1996;19:451-454
50. Salvati F, Lianni M. Platelet surface receptor abnormalities in the bleeding and thrombotic diathesis of uremic patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2001;24:131-135
51. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P, Schieppati A, Livio M, Poletti E: Parathyroid hormone inhibits human platelet function. *Lancet* 2:1321-1323, 1981
52. Benigni A, Livio M, Dodesini P, Schieppati A, Panigada M, Mecca G, de Gaetano G, Remuzzi G: Inhibiting of human platelet aggregation by parathyroid hormone: is cAMP implicated? *Am J Nephrol* 5:243—247, 1986
53. Docci D, Turci F, Delvecchio C, Gollini C, Baldrati L, Pistocchi E,: Lack of evidence for the role of secondary hyperparathyroidism in the pathogenesis of uremic thrombocytopathy. *Nefron* 43:28-32, 1986
54. Fernandez F, Goudable C, Sie P: Low hematocrit and prolonged bleeding time in uremic patient: effect of the red cell transfusions: *Br J Haematol* 59:139-148, 1985
55. Howard AD, Moore J Jr, Welch PG, Gough SF: Analysis of quantitative relationship between anemia and chronic renal failure. *Am J Med Sci*:297-309-311, 1992
56. Turitto VT, Weiss HJ: Red cells: their dual role in thrombus formation. *Science* 207:541-543, 1990
57. Garner A, Jonsen J, Lland S: ADP in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. *Nature* 192:531-532, 1991
58. Willems C, Stel HV, Aken WG, Von Novrik JA: Binding and inactivation of PGI₂ by human erythrocytes. *Br J Haematol* 54:43-52, 1993
59. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L: Improvement in the haemostatic defect of uremia after treatment with Recombinant human erythropoietin. *Lancet* 2:1227-1229, 1997
60. Viganò G, Benigni A, Mendogni D: Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding time. *Am J Kidney Dis*.18:44-49, 1991

61. Diaz-Ricard M, Etebanell E, Cases A, Lopez-Pedret J, Castillo R, Ordinans J, Escolar G. Erythropoietin improves signaling through tyrosine phosphorylation in platelets from uremic patients from uremic patients. *Thromb Haemost* 82:1312-1317,1999
62. Cases A, Escolar G, Reverter JC, Ordinans A, Lopez-Pedret J, Revert L, Castillo R: Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patient kidney Int 42:668-67, 1992
63. Soland EM, Sloan JA, Prodouk K: Reduction of platelet GPIb in uremia. *Br J Haematol* 77:375-381,1991
64. Mezzano D, Tagle R, Panes O: Hemostatic disorder of uremia: the platelet defect, main determinant of prolonged bleeding time, is corrected with indicators of activation of coagulation and fibrinolysis *Thromb Hemost* 76:312-321,1996
65. Beningi A, Boccardo P, Galbusera M: Reversible activation defect of the platelet GPIIb-IIIa complex in patient in uremia. *Am J Kidney Dis* 22:668-676,1993
66. Juck K, Kehere BE : *Platelet . Physiol Biochem Semin Thromb Hemost* 4: 381-392,2005
67. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR: Differential formation of PGI₂ by layers of vascular endothelium. *Thromb Res* 11:323-364,1997
68. Sreedhara R, Itagaki I, Hakim RM: Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of GP IIb-IIIa receptors. *Am J Kidney Dis* 27:355-364,1996
69. Remuzzi G, Cavernaghi AE, Mecca G, Donati MB, de Gaetano G: Prostacyclin like activity and bleeding in renal failure . *Lancet* 2:1195-1197,1997
70. Viachoyannia J, Schoeppe W,: Adenylate cyclase activity and cAMP content of human platelet in uremia . *Eur J Clin Invest* 12:379,381,1992
71. Woo KT, Wei SS, Lee EJ, Lau YK, Lim CH. Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on Antithrombin III and platelets. *Nefron* 1985;40(1);25-34
72. Lai K, Yin J, Yuen P, Li P. Protein c, protein s ,Antithrombin III, levels in patients peritoneal dialysis and hemodialysis. *Nefron* 1990;56(3);271-276
73. Simon SL, Mills JA: Non-steroid inflammatory drugs . *N Engl J Med* 302:1237-1343,1980
74. Fass RJ, Copelan EA, Brant JT, Moeschberger ML, Ashton JJ: platelet- mediated bleeding caused by broad spectrum penicillin. *J. Infect Dis* 155: 1242-124,1987

75. Andrassy K, Ritz E: Uremia as a cause of bleeding. *Am J Nephrol* 5:313-319,1995
- 76.Lindsay RM, Friesen M, Aronstam A: Improvement of platelet function by increased frequency oh hemodialysis. *Clin Nephrol* 10:67-70,1978
- 77.Lindsay RM, Friesen M, Kohens F,Linton AL, Oeropoulos D, de Vaber G: platelet function in paitens on long-term peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 6:335-339,1996
- 78.Remuzzi G, Livio E, MarchiaroG, Mecca G, Benigni A, de Gaetano G: Bleeding in renal failure: altered platelet function in chronic uremia only partially corrected by hemodialysis . *Nephron* 22:347-353,1988
- 79.Livio M, Gotti E, Marchesi D; Uraemic Bleeding. Rol of anemia and beneficial effect of red cell transfusion. *Lancet* 2:1013-1015,1982
- 80.Mannuchi PM, Remuzzi G, Pausineri FDeamino -8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 303:8-12, 1983
- 81.Zeigler ZR.Megaludis A, Fraley DS: Desmopresin effect on platelet rheology and von Willebrand factor activitiesin uremia. *Am J Hematol* 39:90-95, 1992
- 82.Janson PA, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, Deykin D: Treatment of bleeding tendency in uremia with cryopresipitate. *N Engl J Med* 303:1318-1322, 1980
- 83.Remuzzi G, Perico N, ZojaC: Role of endothelium derived nitric oxide in bleeding tendency of uremia. *J Clin Invest* 86:1768-1771, 1990
- 84.Soland JA, Schiff MJ: Beneficial effectof low dose transdermal estrogen on bleeding tome and clinical bleedin in uremia. *Am J Kidney Dis* 26: 22-26,1995
85. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 7: 157, 1996
- 86.Lanzkovsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3th ant ed. San Diego. Academic Press 2000; 233-287
- 87.Kuter DJ. The physiology of platelet production. *Stem Cells* 14 (Suppl 1): 88, 1996
- 88.Burstein SA, Peng J, Friese P ve ark. Cytokine-induced alteration of platelet and hemostatic function. *Stem Cells* 14 (suppl 1): 154, 1996
- 89.Kaushansky K. Thrombopoietin: understanding and manipulating platelet production. *Annu Rev Med* 48: 1;1997

90. Southern D, Leclair SJ. Platelet maturation and function. In: Rodak BF. Diagnostic Hematology. Philadelphia: Saunders, 1995;451-465)
91. Bennett JS, Vilaire G. Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. J Clin Invest 64:1393, 1979
92. Kirchhofer D, Gailit J, Ruoslahti E ve ark. Cation-dependent changes in the binding specificity of the platelet receptor GPIIb-IIIa. J Biol Chem 265: 18525, 1990
93. Droller MJ. Ultrastructure of the platelet release reaction in response to various aggregating agents and their inhibitors. Lab Invest 29: 12015, 1973
94. Painter RG, Ginsberg MH. Concanavalin A induces interactions between surface glycoproteins and the platelet cytoskeleton. J Cell Biol 86: 77, 1980
95. Gawaz MP, Loftus JC, Bajt ML ve ark. Ligand bridging mediates integrin IIb 3 (platelet GPIIb-IIIa) dependent homotypic and heterotypic cell-cell interactions. J Clin Invest 88: 1128, 1991
96. Harrison P, Cramer EM. Platelet granules. Blood Rev 7:52, 1993
97. Handagama PJ, George JN, Shuman MA ve ark. Incorporation of a circulating protein into megakaryocyte and platelet granules (peroxidase/endocytosis/guinea pig). Proc Natl Acad Sci USA 84: 861, 1987
98. Isenberg WM, McEver RP, Shuman MA ve ark. Topographic distribution of a granule membrane protein (GMP-140) that is expressed on the platelet surface after activation: an immunogold-surface replica study. Blood Cells 12: 191, 1986
99. Allen RD, Zacharski LR, Widirstky ST ve ark. Transformation and motility of human platelets: details of the shape change and release reaction observed by optical and electron microscopy. J Cell Biol 83: 126, 1979
100. Collier BS, French DL, Herediter qualitative platelet disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U eds. Williams Hematology. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001 1515-1518
101. Shattil SJ, Abrahams CS, Bennet SJ, Acquired qualitative platelet disorders due to diseases, drugs and foods. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U eds. Williams Hematology. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001 1583-1602
102. Aktuğlu G. Kanama diyatezli hastanın anamnez özellikleri, muayene bulguları, rutin kanama diyatez testleri ve yorumlanmaları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, Kanama ve Tromboza eğilim sempozyum dizisi 2003;36:17-34
103. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R ve ark. Description of an "in vitro" platelet function analyzer - PFA-100 TM. SeminThrom Hemost 21 (Suppl 2): 106, 1995
104. Rohit Cariappa, Timothy R. Wilhite, Curtis A. Parvin, Lori Luchtmann-Jones.

Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems. Journal of pediatric Hematology/Oncology 2003;25(6):474-479.

105. Koca E, Haznedaroğlu İ.C, Büyükaşık Y. Trombosit aktivasyonu. *Türk J Cardiol* 2007;10:82-90
106. Daugirdas JT. Chronic hemodialysis Prescription: A urea kinetic approach. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994: 92-120.
107. Corea A, Ohanian N, Anderson M, Holloway M. The hemodialysis procedure. *Clinical Dialysis*. Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE (eds). Appleton & Lange, Connecticut 1994: 69-96.
108. .Daugirdas JT, Depner TA. A nomogram approach to hemodialysis urea modeling. *Am J Kid Dis* 1994; 23: 33-40.
109. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH concensus conference statement. *Ann Intern Med* 1994; 121: 62-70.
110. Koch KM, Bechtein PB, Fassbinder W, Kaltwasser P, Schoeppe W, Werner E. Occult blood loss and iron balans in chronic renal failure. *Dial Transplant Nephrol* 1975;12:362-369
111. Janssen MJFM, van der Meulen J. The bleeding risk in chronic hemodialysis: preventive strategies in high-risk patient. *Neth J Med* 1996;48:198-207
112. Onoyama K, Kumagai H, Miishima T, Tomooka S, Motomura K, et al. Incidens of strokes and its prognosis in maintance hemodialfsis patients. *Jpn Heart Jm* 1986;27:685-691
113. Iseki K KinjoK, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high riskof cerebral hemorrhage in chronic hemodialysis patient. *Kidney Int* 1993;44:94-104
114. Horst M, Mehlhorn U, Hoerstrup SP, Suedkamp M, de vivie ER. Cardiac surgery in patient with end-stage renal disease: 10- year experience. *Ann Thorac Surg* 2000;69:96-101
115. Anderson RJ, Oş Brien M, MaWhimrey S, VillaNueva CB, Moritz, TE, Sethi GK, et al. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary arter bypass surgery. VA Cooperative Study 5. *Kidney Int* 1999;55:1057-1062
116. Zwaginga JJ, IJsseldijk MJ, de Groot PG, Vos J, de Bos KuilJJ, Sixma JJ. Defect in platelet adhesion and aggregate formation in uremic bleeding disorder can be attribute to fators in plasma. *Arterioscler Thromb* 1991;11:733-744
117. Sloan JA. Long-term therapy for uremic bleeding. *Int J Artif organs* 1996;19:439-440
118. Gawaz MP, Dobos G, Spath M, Scholhneyer P, Gurland HJ, Mujais SK, Impaired function of platelet membrane GPIIbIIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:36-46
119. Valles J, Santos MT, Aznar J, Marcus AJ, Masrtinez- Sales V, Portoles M, et al. Erythrocyte metabolically enhance coologen-induced platelet responsiveness via increased thromboxan production, ADP release and recruitment. *Blood* 1991;78:154-162
120. Robolink TJ, Zawaginga JJ, Koomas HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994;46:287-296
121. Zwaginga JJ, IJsseldijk MJ, Beeser-Visser N, de Groot PG, Vos J, Sixma JJ. High vWf concentrastion compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood* 1990;78:1498-1508

122. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P, Schieppatti A, Livio M, de Gaetano G: Reduced platelet thromboxane formation in uremia. Evidence for a functional cyclooxygenase defect. *J Clin Invest* 1983;71:762-768
123. Schafer AI, Levine S, Handin RI, Regulation of platelet arachidonic acid oxygenation by cAMP. *Blood* 1980;56:853-858
124. Remuzzi G, Cavenaghi AE, Mecca G, Donati MB, de Gaetano G: Prostacyclin-like activity and bleeding in renal failure. *Lancet* 1977;2:1195-1197
125. Vlachoytis J, Schoeppe W. Adenylate cyclase activity and cAMP content of human platelets in uremia. *Eur J Clin Invest* 1982;12:379-381
126. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999;94:2569-2574
127. Kim SB, Lee SK, Park JS, Chi HS, Hong CD, Yang WS. Effect of fixed low dose warfarine on hemostatic factors in continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2001;37:343-347
128. Himmerfarb J, Nelson S, McMoongle E, Holbrook D, Benoit S, Michelson A, Ault K. Elevated plasma Glycocalicin levels and decreased Ristocetin induced platelet aggregation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):132-138
129. Cirit. M, Keskin A, Karaca E, Sermez Y, Büyükkeçeci F, Başçı A. Hemodiyaliz hastalarında standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparinin kan lipid düzeylerine etkilerinin karşılaştırılması
130. A Ballow, A.M.A Gader, S. Huraib, K. Al-Husaini, A. Mutwalli, J. Al- Wakeel. Platelet surface receptor activation in patients with chronic renal failure on hemodialysis, peritoneal dialysis and those with successful kidney transplantation. *Platelets* 2008;16:1,19-24
131. Nomura S, Hamamoto K, Kawakatsu T, Kido H, Yamaguchi K, Fukuroi T, Suzuki M, Yanabu M, Shouzu A, Nishikawa M Analysis of platelet abnormalities in uremia with and without Glanzmann's thrombasthenia. *Nephron*. 1994;68(4):442-8.
132. Jacques Wallach, M.D. tanıda laboratuvar testleri. 7. Edisyon 452/466
133. Escolar G, Cases A, Viñas M, Pino M, Calls J, Cirera I, Ordinas A. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica*. 1999 Jul;84(7):614-9
134. Bilgin AU, Karadogan I, Artac M, Kizilors A, Bligin R, Undar L. Hemodialysis shortens long in vitro closure times as measured by the PFA-100. *Med Sci Monit*. 2007 Mar;13(3):CR141-5.
135. Zupan IP, Sabovic M, Salobir B, Ponikvar JB, Cernelc P. Utility of in vitro closure time test for evaluating platelet-related primary hemostasis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4):746-51.

136. Zupan IP, Sabovic M, Salobir B, Ponikvar JB, Cernelc P, Lavre J, Vujkovic B. The study of anaemia-related haemostasis impairment in haemodialysis patients by in vitro closure time test. *Thromb Haemost.* 2005 Feb;93(2):375-9.
137. Sreedhara R, Itagaki I, Hakim RM. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb-IIIa receptors. *Am J Kidney Dis.* 1996 Mar;27(3):355-64.
138. Thekkedath UR, Chirananthavat T, Leypoldt JK, Cheung AK, Mohammad SF. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am J Hematol.* 2006 Dec;81(12):915-26.
139. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco L, Remuzzi G, Ruggeri ZM. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis.* 1993 Nov;22(5):668-76.
140. Kozek-Langenecker SA, Masaki T, Mohammad H, Green W, Mohammad SF, Cheung AK. Fibrinogen fragments and platelet dysfunction in uremia. *-Kidney Int.* 1999 Jul;56(1):299-305.
141. Gawaz MP, Dobos G, Späth M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK.
Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Jul;5(1):36-46.
142. Walkowiak B, Pawlowska Z, Michalak E, Cierniewski CS. Expression of fibrinogen receptors on platelets of uremic patients is correlated with the content of GPIIb and plasma level of creatinine. *Thromb Haemost.* 1994 Feb;71(2):164-8.
143. Mazerska M, Pawlak K, Azzadin A, Małyszko J, Małyszko J, Myśliwiec M, Buczek W. Platelet aggregation during the recombinant human erythropoietin (rHuEPO) treatment of patients with uremia. *Pol Arch Med Wewn.* 1992 Oct;88(4):230-7.
144. Tàssies D, Reverter JC, Cases A, Calls J, Escolar G, Ordinas A. Effect of recombinant human erythropoietin treatment on circulating reticulated platelets in uremic patients: association with early improvement in platelet function. *Am J Hematol.* 1998 Oct;59(2):105-9.
145. Tàssies D, Reverter JC, Cases A, Escolar G, Villamor N, López-Pedret J, Castillo R, Ordinas A. Reticulated platelets in uremic patients: effect of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Hematol.* 1995 Nov;50(3):161-6.
146. Schaefer F. Adequacy of peritoneal dialysis in children. In: Fine RN, Aleksander SR, Warady BA. *CAPD/CCPD in children (second ed) Massachusetts: Kluwer Academic Publishers, 1998:99-118*

145.Hernandez MR, Galan AM, Loxano M, Bozzo J, Cases A, Escolar G, Calls J, Ordina A. Platelet-leukocyte activation during hemodialysis detected with a monoclonal antibody to leukocyte integrin CDIIb. *Nephron* 1998;80:197-203

146.Ciacoli G, Stefano S, Donati G, De Pascalis A, Iannelli S, Manna C, Coli L, Berzuli V, La Manna G, Riamondi C, Boni P, Stefoni V. Intra- and post-dialysis activation and PDGF-AB release; cellulose diacetate vs polysulphone membrans. *Nephrol Dial. Transplant* 2001;16:1222-1229

