

Periton Diyaliz Sıvıları Peritoneal Dialysis Solutions

Ebru Yılmaz *, **Nida Dinçel ****, **İpek Kaplan Bulut *****, **Sevgi Mir *****

* Dr. Behcet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Cerrahisi Eğt. Arş. Hast. Nefroloji Kliniği

** Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğt. Arş. Hast. Nefroloji Kliniği

*** İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji BD

ÖZET

Periton diyalizi (PD) son dönem böbrek hastaları için önemli bir renal replasman tedavi yöntemidir. Hastalar evde uygulanan PD tedavisine kolayca uyum sağlarlar. Geleneksel standart periton diyaliz solüsyonları osmotik ajan olarak glukoz kullanırlar. Glukoz içeren diyaliz sıvıları yüksek konsantrasyonda glukoz içerirler. Laktat ve glukoz yıkım ürünlerinin oluşmasına neden olurlar. Yüksek osmolalite ve düşük pH'a sahiptirler. Tüm bu sayılan özellikler peritona zarar verir (fibrosis, neoangiogenez). Yeni PD solüsyonları alternatif tampon sistemleri ve osmotik ajan kullanırlar (ikodekstrin ve aminoasitler). Yüksek pH'ya sahip olup daha az glukoz yıkım ürünlerinin oluşumuna neden olurlar. Yeni PD solüsyonlarının kullanımı ile daha iyi metabolik kontrol ve vücut kompozisyonu sağlanabilir. Yeni solüsyonların kullanımı daha az fibrozise yol açar ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı da periton zarı viabilitesini artırırlar. Ama hasta sağ kalımını artırdıklarına dair kanıt yoktur. Bu derlemenin ile PD için kullanılan farklı tipte periton diyaliz sıvılarının tanımlaması ve gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: kronik böbrek yetmezliği, periton diyalizi, periton diyaliz solüsyonu

ABSTRACT

Peritoneal dialysis (PD) is an important kidney replacement therapy for end stage renal disease (ESRD) patients. Patients easily adapt at home based treatment of PD. Standard traditional solutions uses glucose as an osmotic agent. Glucose based dialysis solutions contains high concentrations of glucose. They cause production of glucose degradation products and lactate. They have high osmolality, and low pH. All these features damage to the peritoneum by fibrosis and neoangiogenesis. Newer PD solutions were produced with alternative buffers and osmotic agents (icodextrin or amino acids). They have a higher pH and causes production of fewer glucose degradation products. With the usage of newer PD solutions we can achieve better metabolic controls of patients and body compositions. Peritoneal membrane viability increases by their less fibrotic and less inflammatory features of new solutions. But their effect on patient survival is not clearly identified yet. The aim of this review is to describe and to overview the different types of peritoneal dialysis solutions used during PD.

Keywords: chronic renal failure, peritoneal dialysis, peritoneal dialysis solution

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Nida Dinçel

Yazışma Adresi: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: nida_dincel@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 06.01.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 14.02.2014

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde periton diyalizi, hemodiyalize alternatif olarak uzun yıllardır kullanılmakta olan etkin ve güvenilir bir renal replasmandır. Periton diyaliz (PD) solüsyonunu içerisindeki osmotik ajanlar hiperosmolar olmaları nedeniyle plazma ve solüsyon arasındaki osmotik basınç farkı gücü yaratarak net su uzaklaştırılmasını sağlarlar. Yüksek ve düşük molekül ağırlıklı olmak üzere iki tipi vardır. Son kırk yıldır PD sıvılarında ozmotik ajan olarak glukoz içeren standart solüsyonlar kullanılmaktadır. Bu sıvılar ucuzdur, metabolizasyonları kolaydır. Uzun yıllardır tecrübe edilmiş olmalarından dolayı yan etkileri çok iyi bilinir, güvenilir ve etkin olarak kullanılırlar. Geleneksel glukoz içeren solüsyonlar yüksek konsantrasyonda glukoz, glukoz yıkım ürünleri, tampon sistemi olarak laktat içerirler, yüksek osmolalite ve düşük pH'lı olup fizyolojik değildir (1).

Geleneksel PD sıvılarının sistemik etkileri, sıvının periton üzerindeki etkisinin indirekt sonuçlarıdır. Uzun süre ve yüksek konsantrasyonlarda glukoz kullanımı peritoneal mezotelial hücreler üzerine toksiktir. Hızlanmış vasküler proliferasyon ile peritoneal membranda neoanjiogeneze neden olur. Glukozun karamelizasyonunun önlenmesi için sıvı pH'sının 5,5 in altında tutulması, ısı ile sterilizasyon işleminin yapılması glukoz yıkım ürünlerini ortaya çıkarır. Yüksek konsantrasyonda glukoz ve glukoz yıkım ürünleri (GDP), ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşumunu neden olur. Bunlar periton zarında depolanır. Nekroz, apoptoz ve sitokin salınımı yoluyla toksisite yaratılır. Bu sıvılarda bulunan laktat tampon sistemi makrofajların bakterisidal ve fagositik fonksiyonlarını bozar. Düşük dereceli inflamasyon epitelial mezankimal etkilenmeye neden olarak fibrozis ve peritoneal membranın kalınlaşmasına neden olur. Periton zarının diyalitik özelliklerini değişikliğe uğratar ve fonksiyon kaybı gerçekleşir. Peritonda küçük solüt transport hızında artışa bağlı olarak azalmış ultrafiltrasyon gerçekleşir. Ultrafiltrasyon kapasitesinin kaybı sıvı yüküne yol açar. Böylece sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gelişir. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir (1-5). Günde 100-200 gr glukoz emilimi metabolik ve nutrisyonel problemleri daha da

ağırlaştırır. Örneğin bozulmuş glukoz intoleransı, hiperinsulinemi ve bazı hastalarda abdominal obezite gibi metabolik sonuçlar doğurur (6). GDPlerin büyük bir kısmı periton sıvısından sistemik dolaşıma geri emilir (5). Sistemik ileri glikolizasyon son ürünleri hızlandırılmış üretimine neden olur. PD tedavisinde diğer önemli bir noktanın ise sodyum ve suyun uzaklaştırılması olduğu unutulmamalıdır (7). Düşük GDP içeren solüsyonlarda laktat (Balance, Fresenius, Bad Homburg, Germany Gambrosol, Trio, Fresenius, Bad Homburg, Germany), bikarbonat ve laktat (Physioneal Baxter, Deerfield, IL, USA) veya bikarbonat (Bica Vera, Fresenius, Bad Homburg, Germany) tamponları kullanır. Bu solüsyonların torbaları birden fazla bölüm içerir. Tampon ve glukoz solüsyonu bölümleri ayrı ayrıdır. Bu sistem ısı ile sterilizasyona izin verir. Düşük pH da depolanmalarını sağlar. Düşük pHda depolanma GDP oluşumunu en aza indirir. Bikarbonat tamponunun magnezyum ve kalsiyum ile karışması sonrası presipitasyona engel olunur Karışım sağlandıktan sonra solüsyon nötral ya da nötrale yakın pH da olur. Ancak laktat, parsiyel CO² yükselttiği için önerilmez ve kullanılmaz. Bikarbonat ve laktatın bir arada olduğu solüsyonlar daha elverişli olan solüsyonlardır (1,8,9). Günümüzde ikodekstrin ve aminoasitler geleneksel glukozu alternatif ozmotik ajan olarak kullanılmaktadır.

İKODEKSTRİN

İkodekstrin (Extraneal %7,5, Baxter, Deerfield, IL, USA) farklı moleküler ağırlıktaki glukoz polimerlerinin izoosmolar (282 mosm/kg) karışımıdır. İlk kez 1980'li yıllarda İkodekstrin gündeme gelmiştir. 1994'te %7,5'lik ikodekstrin solüsyonu ticari olarak üretilmeye başlanmıştır. Hidrolize olmuş nişastanın parçalanması ile elde edilen ve 16800 D molekül ağırlığında bir glukoz polimeri olan ikodekstrin, ağırlıklı olarak 1-4 glukozidik bağlar içerir. Büyük moleküler yapıya sahip glukoz polimerleri kolloid ozmoz yoluyla UF sağlarlar. Glukoz polimerleri değişik uzunluktaki zincir şeklinde glukoz artıklarını içeren yüksek moleküler ağırlıklı polisakaritlerdir. Glukoz moleküllerinin kimyasal bağları farklı özelliklerini belirlerler (10, 11, 12, 13). İkodekstrinin %20'si periton boşluğundan lenfatikler aracılığı ile glukozu göre daha yavaş emilir. Amilaz aracılığıyla, öncelikle ikodekstrinin 1-4 glukozidik bağları hid-

rolize olur. Dekstrin; maltoz izomaltoz maltotrioz maltotetroz gibi oligosakkaritlere dönüşür. Glukoz içermez, düşük konsantrasyonda GDP içerir; pH'sı 5,3 olup tampon olarak laktat kullanılır, içeriğinde Na 133mmol/L, Cl 97 mmol/L Ca1.75 mmol/L Mg 0,25 mmol/L, İkodekstrin 12,5 mmol/L bulunur (13). Onkotik ajanın yavaş emilmesi sıvı geri emilimini engeller. İlk birkaç saatte, %2,27 'lik glukoz içeren solüsyona eşdeğer UF gerçekleşir (10). İkodekstrin ile UF birkaç saat daha devam eder. İkodekstrinin sıvılarda uzun bekleme süresi ile (8-12 saatlik) sıvı ve sodyum uzaklaştırılması için çok üstün ve etkin olduğu gösterilmiştir. Artmış dolaşan İkodekstrin metabolitleri özellikle maltozun günde tek doz olarak kullanılmasına yardımcı olur (12). Son on yıl içinde İkodekstrin yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlı emilime bağlı ozmotik güç kaybının olduğu yüksek geçirgen hastalarda, yetersiz peritoneal ultrafiltrasyon olan hastalarda özellikle etkilidir (1). Tek ikodekstrin dozundan sonra yükselmeye başlayan maltoz seviyeleri iki haftada sabit düzeye ulaşır ve kesildikten iki hafta sonra normal düzeylere iner, dokularda depolanmaz. İkodekstrinin ve metabolitlerinin herhangi bir organda toplandığı ve toksik etkileri olduğu bildirilmemiştir (14). İkodekstrinin glukoz içeren solüsyonlara göre fagositik fonksiyonları daha az oranda baskılar. Periton proteinleri düşük oranda glikozile olduğu için ileri glukolize bağlı son ürün oluşturma olasılığı, peritoneal fibrozis ve skleroz gelişim olasılığı daha düşüktür(15). Sürekli ayaktan periton diyalizinde yaşam süresini uzatmaktadır. Deri döküntüleri en sık bildirilen yan etkileridir.

AMİNOASİT SOLÜSYONLARI

Aminoasitler molekül ağırlıkları düşük (75-204 D), osmolaliteleri glukoz bazlı PD solüsyonlarından daha yüksek moleküllerdir. Aminoasit absorpsiyonunda peritoneal membranın geçirgenlik özellikleri çok önemlidir. Aminoasitler (Nutrineal, %1,1, Baxter, Deerfield, IL, USA) diğer alternatif olarak kullanılabilen ozmotik ajanlardır. İkodekstrinden daha az hastada kullanılmıştır. Tampon olarak laktat kullanılır. Glukoz ve GDP içermez. %1,36 glukoz içeren sıvıyı ultrafiltrasyon kapasitesine eşdeğerde UF kapasitesine sahiptir. Periton diyalizi sırasında diyalizata geçen aminoasit, polipeptit, protein ve vitamin kayıpları (2,25

mg aminoasit, 8 gr gün protein kaybı) olmaktadır. Malnutrisyonlu hipoalbuminemik PD hastasının nutrisyonel durumunun güçlendirilmesi için tasarlanmıştır. Hem diyaliz solüsyonu hemde protein kaynağı olarak görev yapar. Periton zarının emilim özelliklerine göre değişim göstermekle birlikte günlük bir değişimle emilen aminoasit miktarı peritondan kaybedilenden fazladır (16,17,18). %1,1'lik aminoasit bazlı periton diyaliz solüsyonu kullanılarak yapılan dializ ile %1,36'lık glukoz solüsyonu kullanılarak yapılan diyalize eşdeğer ultrafiltrasyon ve peritoneal solüt transportu sağlamaktadır. Sürekli kullanımda faydalı etkilerini gösteren çalışmalar bulunmamaktadır. Kopple ve ark malnutrisyonlu SAPD hastalarında aminoasit solüsyonları ile nitrojen dengesinde iyileşme net protein anabolizmasında serum transferin düzeylerinde total protein düzeylerinde artma bildirmişlerdir (19). Yine başka bir çalışmada 22 serum albümin düzeyi düşük SAPD yapan hastanın beslenmesinin düzeldiği, serum albümininde ve net protein katabolizma oranında artma olduğu görülmüştür (16). Çocuklarda yeterli protein ve kalori desteği nitrojen dengesinin devamında ve malnutrisyondan korunmada çok önemli olup, günde ortalama 1.5-3 g/kg protein alımı gereklidir. Bu gereksinim oral, enteral tüple beslenme veya intraperitoneal aminoasit solüsyonları ile karşılanabilir, PD hastalarında bu noktada aminoasit solüsyonları gereklidir (20). Ancak semptomatik üremi ve asidoz riskini azaltmak için günde bir değişim yapılması gibi bir kullanım kısıtlılığı bulunmaktadır Ayrıca bir diğer çalışmada aminoasit solüsyonları ile enfeksiyon hızında artış ve periton diyalizinden ayrılmalar olduğu bildirilmiştir (16,17,19). Son yirmi yıldır biyouyumluluğu arttırmak, glukoz yıkım ürünlerini azaltmak amacı ile nötral pHlı yeni periton diyaliz sıvıları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu sıvıların olumsuz bölgesel ve sistemik etkilerinin, geleneksel sıvılardan daha az olduğu düşünülmektedir. PD sıvılarının bölgesel ve sistemik etkileri vardır.

1. Periton Zarı Üzerindeki Lokal Etkileri

Mezotelial hücre proliferasyonu üzerine oksidatif stres yoluyla olan doz bağımlı inhibitör etkileri vardır. İnsan peritoneal mezotelial hücreleri (HPMC) glukozla temas ederse mitokontrial DNA hasarı gelişir. Glukozun lokal toksisitesi PD solüsyonları içerisinde oluşan çeşitli GDP'lerle ilişkilidir. Farklı GDP'ler toksisiteyi

açısından farklı özellikler gösterirler (21-23). 3,4-di deoxyglukosone-3-ene özellikle sitotoksiktir. GDPlerin neden olduğu mezotelial hücre hasarı ve apoptoz periton zarında inflamasyon ve hasarı başlatan hücre içi hidrojen peroksit üretimi ve serbest radikal üretimine yol açar (1, 4, 24). Ek olarak GDP, insan peritoneal mezotelial hücrelerinde (HPMC) profibrotik sitokin transforming büyüme faktörü (TGF- β), stimüle vasküler endotelial faktör (VEGF) sentezine neden olur. Uzun dönem PD ilerleyici periton zarı fibrozisi ve vasküler proliferasyonunda TGF- β , VEGF anahtar role sahiptir (25-28). Glukoz ve GDPler AGE üretimine yol açarlar. Vasküler bazal membran bölümüne protein bağlanması, endotel hücrelerinde AGE (RAGE) reseptör aktivasyonu, bazal membran bozulması, artmış vasküler geçirgenliği neden olurlar (29). Yüksek konsantrasyondaki glukoz ve GDPler periton zarında değişiklikler oluşturarak, ilerleyici periton zarı hasarını başlatan olaylar zincirini başlatılmasına neden olur.

Geleneksel PD solüsyonları içerisinde bulunan komponentler periton toksisitesine yol açar, ancak biyopsi alınması konusunda ki zorluklardan dolayı insanlarda kanıta dayalı bilgiler bulunmamaktadır. Bundan dolayı periton zarı durumunun değerlendirilmesi için alınan sıvının içerisindeki biyolojik belirgeçlerin ölçülmesine dayanır; Örneğin diyalizattaki kanser antijen 125 (CA 125), VEGF, interlökin 6 (IL 6) bakılması gibi CA 125 mezotelial hücrelerce üretilen glikoproteindir Mezotelial hücre kitesinin biyolojik belirgeçi olarak kullanılır (1,29). Geleneksel PD solüsyonları kullanımı dializat CA 125 düzeyinde zamanla azalmaya yol açar. Geleneksel solüsyonlarla karşılaştırıldığında düşük GDP içeren solüsyonların kullanımı dializat CA 125 düzeylerinin artmasına neden olur. CA 125 artışı artmış mezotelial hücre kitlesi ile mi ilişkilidir? Yoksa kalan mezotelial hücrelerce fazla miktarda üretilmesine mi bağlıdır? net açık ortaya konulabilmiş değildir (1). 2010 yılında yapılan 1 yıllık gözlemsel prospektif çalışmada geleneksel ve düşük GDPlü solüsyonlar kullanan hastalarda diyalizat TGF β , VEGF, IL6 oluşumu incelenmiştir (30). Dializat CA 125 düzeylerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Periton zarı morfoloji ve fonksiyonu ile dializat CA-125 düzeyi arasında ki ilişkileri inceleyen çalışma olmamasından dolayı dializat CA 125'in periton zarı devamlılığının bir gösterge-

si olabileceği gerçeği tartışılmaktadır. HPMC leri VEGF üretimi sadece glukozun kendisi tarafından olmaz. Proinflamatuvar sitokinler ve AGE'ler tarafından da uyarıldığı sanılmaktadır. Yüksek dializat VEGF düzeyleri, artmış peritoneal vasküler yüzey alanının yansımına benzer şekilde artmış peritoneal küçük solüt transport hızı, artmış makromoleküler permeabiliteyi gösterir. Hayvan modellerinde düşük GDPlü solüsyon kullanımı ile anjiogenez işareti olan VEGF dializat düzeyleri, periton VEGF boyanması azalmış olarak bulunmuştur. Düşük GDPlü solüsyonlar ile peritoneal anjiogenezin azalabileceği öne sürülmüştür (1, 31-33). İnsanlarda düşük GDP solüsyonlarının dializat VEGF düzeyi üzerine etkisini araştıran birkaç çalışma vardır. Fakat bu çalışmaların çoğunda anlamlı farklılık farklı solüsyonlarla gösterilememiştir. Transperitoneal VEGF transportu ile sistemik dolaşıma VEGF geçisi sonuçları etkiliyor olabilir (34-36). Diyalizat IL6 düzeyleri bazal peritoneal transport durumu ve inflamatuvar faktörler ile ilişkili bulunmuştur. Örneğin membran kemoatraktan faktör protein 1, anjiogenik faktörler VEGF ve adhezyon molekülleri gibi (1,37). IL 6 periton zarı inflamasyonun başlangıç indüksiyonunda rolü olabilir. IL-6'nın antiinflamatuvar etkileri de vardır. IL 1 ve TNF reseptör antagonistlerini aktive ederek inflamatuvar sitokinlerini azaltacak şekilde düzenlemeye neden olur. Bazı çalışmalarda düşük GDP solüsyon kullanımı ile dializat IL 6 düzeylerinin azaldığı bulunmuştur ama bu bulgu diğer çalışmalarla doğrulanmamıştır (1,38). Birçok çalışmada ise İkodekstrinin periton zarını koruduğu PD kullanım süresini geleneksel solüsyonlara göre uzattığı gösterilmiştir. Bunun neden ikodekstrin sıvısının glukoz içermemesi, düşük GDP içeriği ve izosmolar olmasına bağlanmaktadır (39,40). Aminoasid solüsyonlarının hayvan çalışmalarında daha az mezotelial hasara neden olduğu bildirilmiştir (41). Bazı çalışmalar aminoasitlere dayanan solüsyonların insanlarda da periton zarı üzerine koruyucu rolü olabileceğini öne sürmektedir (1).

2. Yeni PD Sıvılarının Sistemik etkileri

a. Sodyum ve su uzaklaştırılması üzerine etkileri: Uzun dönem PD tedavisi gören hastaların yaklaşık üçte birinde ultrafiltrasyon yetmezliği sırasında periton UF kapasitesinde azalma gösterilmiştir. MIDAS(Multicenter Investigation of dextrin in ambulatory peritoneal dialysis

study) çalışmasında en az 3 aydır sürekli ayak-tan periton diyalizi programındaki erişkin hastalar incelenmiş, 6 aylık izlem süresi sonrasında iki grup hastaya ait veriler değerlendirilmiştir (13). Glukoz grubunda 103 hasta (her dört değişim de glukoz solüsyonları ile yapılıyor), ikodekstrin grubunda ise 106 hasta (günde 3 defa glukoz, gece ise 8-12 saat süreyle bir defa % 7,5'lik ikodekstrin içeren diyaliz sıvısı ile değişim yapılıyor) yer almıştır. Ultrafiltrasyon değerlendirildiğinde 8 saat bekleme sürelerinde ikodekstrin ile UF, %1.36'lık glukoz solüsyonu ile elde edilenin 3,5 katı (527 mL'ye karşın 150 mL); 12 saat bekleme sürelerinde ise, %1.36'lık glukoz solüsyonu ile elde edilenin 5,5 katı (561 mL'ye karşın 101 mL) sıvı çekildiği bulunmuştur. Diğer yandan 8 saat bekleme sürelerinde ikodekstrin ile 510 mL UF sağlanırken, %3.86'lık glukoz solüsyonu ile 448 mL (p=0,44), 12 saat bekleme sürelerinde ise ikodekstrin ile 552 mL UF'a karşın %3.86'lık glukoz solüsyonu ile 414 mL (p=0,06) sağlanmıştır. Çalışmalarda lipid profili üzerine olumsuz etkisi saptanmamıştır. Serum osmolalitesini etkilememektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde olumsuzluklara yol açmadığı, SAPD-ilişkili yakınmalarda azalma sağladığı peritonit riskini arttırmadığı sonuçlarına varılmıştır. Günümüzde ikodekstrin çocuklarda da güvenle kullanılmaktadır (42). 138 mL/m² lik diyalizatla 12 saatlik gece değişimi yapılarak NIPD uygulanan 11 çocukta %7,5'lik ikodekstrin ile 12 saatlik bekleme süresince %3.86'lık glukoz içeren diyaliz solüsyonu ile sağlanandan daha fazla UF sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada gece aralıklı periton diyalizi (NIPD) uygulanan çocuk hastalarda 12 saatlik gündüz değişiminde %7,5'lik ikodekstrin kullanıldığında haftalık KT/V'nin 0.52'lik (% 23) bir artışla 2.31 olduğu gösterilmiştir (42).

b. Rezidüel Renal fonksiyonun (RRF) korunması üzerine olan etkileri: İkodekstrin kullanımının peritoneal ultrafiltrasyonu arttırmasına rağmen rezidüel renal fonksiyonları iyileştirdiği düşünülmektedir. RRF nin geleneksel solüsyonlara göre korunduğu öne sürülmektedir. Bu konuda çelişkili sonuçların varlığı çalışmalarda kullanılan solüsyonların farklı profilde olmasına ek olarak bu çalışmalarda kullanılan sıvıların GDP içeriklerinin de bilinmemesinden ve yeni ve eski PD hastalarından oluşan heterojen bir hasta grubunda çalışma yapılmasından kaynak-

lanmaktadır (1). Glukoz bazlı solüsyonlara göre periton proteinlerini düşük oranda glikoziller. AGEs oluşturma olasılığı, peritoneal fibrozis ve skleroz geliştirme riski daha azdır. GDP'ler hücre kültüründe renal tubüler apoptoza neden olur. AGE lerin glomerüloskleroz ve diabetik nefropatinin ilerlemesini indüklemekteki rolleri kesindir (1). Sürekli ayaktan periton diyalizinde ise yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Tip I UF yetmezliği olan yetişkinlerde yeniden UF sağlayarak SAPD süresini ortalama 12-16 ay uzatmaktadır (43). Eurobalance çalışmasında nötral pH'lı solüsyonlarla ileri glikolizasyon son ürünlerinin düzeyinde azalma olduğu ve rezidüel böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğu gösterilmiştir (34). On iki aylık randomize yapılan başka bir çalışmada standart solüsyonlar ile karşılaştırıldığında UF volümünde değişiklik olmadığı bulunmuştur. İdrar çıkışında ve rezidüel böbrek fonksiyonlarında da fark saptanmamıştır (44). Bazı çalışmalarda asit baz dengesinin iyi korunmasının daha az ağrıya neden olduğu avantajı gösterilmiş (34).

c. Kardivasküler hastalık riski üzerine olan etkileri: Diyalize yeni başlayan tüm hastalar da kardiyovasküler hastalık riski vardır. Bu etki kronik hemodiyaliz tedavisi sırasında da gelişmektedir. Bu hastalarda var olan kardiyovasküler hastalık kötüleşebilir (1). Diyaliz sıvısının dolumu sırasında intraperitoneal basıncı arttırdığı gibi sistemik kan basıncında da hafif yüksebilir. Nedeni hipertonic glukoz solüsyonunun total periferik resistansı arttırmasıdır. Sürekli yüksek glukozlu PD sıvısı kullanılması periton dokusunda AGE üretimine yol açar. Hem HD hem de PD yapan hastalarda plasma AGE konsantrasyonları sağlıklı popülasyona göre yüksektir. Dolaşan AGE düzeyi iki diyaliz modalitesinde ki hastalar arasında farklılık göstermemektedir. Periton sıvısında oluşan AGE'nin anlamlı sistemik vasküler etkiye yol açması beklenmektedir (1, 5, 34). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında inflamasyon oluşan kardiyovasküler olaylar ve mortalite için bağımsız risk faktörüdür (44). İnflamasyon ve dolaşan endotelial aktivasyon belirgeçleri (çözünabilir vasküler selüler endotelial aktivasyon -VCAM-1 ve interlökin adhezyon molekülü -ICAM-1) arasında ilişki olduğu bilinmektedir (45). Park ve arkadaşlarının 2011 yılında geleneksel solüsyonlara göre düşük GDP solüsyonları alan hastalarda vasküler adhezyon moleküllerinin daha az yükseldiğini

bulmuştur (1,46). Kültürde insan periton mezotelial hücreleri GDP'ye maruz kalındığında VCAM1 ekspresyonuna neden olur (47). Buda GDPlerin vasküler endotelial hücreler üzerine direkt etkisi olduğunu düşündürmektedir. Düşük GDPlı solüsyon kullanımı kardiyovasküler risk faktörlerinde azalmaya yol açar mı? Kesin olarak bilinmese de periton zarının korunması, rezidüel renal fonksiyonun potansiyel olarak korunması, ultrafiltrasyon yetmezliği riskini potansiyel olarak azaltmaktadır (1). Rezidüel renal fonksiyon kaybına bağlı ortaya çıkacak en önemli bilinen problem sıvı yüküdür ve sol ventrikül hipertrofisine sebep olur. Serum natriüretik peptid konsantrasyonunda artış görülür. Vasküler kalsifikasyon kardiyovasküler mortalite için önemli bir nedendir. Sıvıların bunun üzerine etkin avantajı gösterilememiştir. Kalsiyum ve fosfor kontrolü PD de aralıklı HD göre daha etkili yapılır (1).

d. Metabolik Etkileri: PD hastalarında İkodekstrin kullanılmasının vücut kompozisyonu üzerinde yaptığı değişiklikler konusunda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. PD nin ilk yılında hastaların sıklıkla kilo aldıkları iyi bilinmektedir. Bu kilo artışı özellikle DM olan ve başlangıç öncesi vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda fazla olur. Bu durum günlük glukozun sağladığı katkıya bağlanmıştır (1). Geleneksel PD sıvısı kullanımı ile glukozun %50-80'i periton boşluğundan emilir. Günde 300 gr kadar ek karbonhidrat yüküne neden olur. Fazla karbonhidrat obeziteye yol açar. Glukoz intoleransı olur ve atherojenik lipid profili oluşur (48,49). Diyabetik hastalarda glukoz çubukları ile yapılan kan şekeri ölçümlerinde emilen maltoza bağlı yalancı yüksek değerlere rastlanabilir bu nedenle hastalarda glukoz duyarlı çubuklar kullanılarak kan şekeri ölçümü yapılmalıdır (50). Ayrıca hastaları karbonhidratın kalori yükünden hipertrigliseremi, hiperlipidemiden korur. Özellikle diyabet hastaları için avantajlıdır. Üremik dislipidemi PD hastalarında zamanla kötüleşir. Trigliserid düzeyindeki artış en belirgindir. Total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, lipoprotein a düzeyleri artar. Trigliserid düzeyleri ve glukoz düzeyleri arasında pozitif korelasyonunun olduğunu biliyoruz. 51 CAPD yapan hastanın gözlemsel 12 aylık incelemesinde İkodekstrinle gece PD yapılmasının, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini inceleme süresince anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur.

Paniaguanın yaptığı çalışmada da PD yapan diyabetik hastaların İkodekstrin ile tedavileri yapıldığında trigliserid düzeylerinde de azalma olduğunu gösterilmiştir (51, 52). Ayrıca İkodekstrin uygulanan DM hastalarında, hemoglobin A1c düzeylerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür (51).

e. Peritonit ve infeksiyöz komplikasyonları üzerine olan etkileri: PD hastalarında ki ölümlerinin %13 (yaşlı hasta)-%21(genç hasta)'inden infeksiyöz komplikasyonlar sorumludur (53). Üremik hastalarda immune disfonksiyona bağlı olarak enfeksiyonlara artmış yatkınlık söz konusudur. Ayrıca vasküler ve peritoneal yoldan enfeksiyon ile karşılaşma riski de söz konusudur. Lokal peritoneal immunité, peritonitin önlenmesi ve iyileşmesinde önemlidir. Geleneksel solüsyonlar, lökositlerin ve peritoneal mezotelial hücrelerin yaşamını bozar. Bu tehlikeli özellik yüksek osmolaritenin, dializatın asiditesinin ve /veya yüksek laktat içeriğinin de bir sonucu olabilir (1). Yapılan bir çalışmada düşük GDP'nin intraperitoneal inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir fakat diğer çalışmalarla bu bulgu desteklenmemiştir (54, 55). Uzun dönem klinik kullanımda ikodekstrin kullanımının glukozlu solüsyonda görülen periton savunma mekanizmasını kötüleştirmediği görülmüştür. Bu sonuç makrofaj fonksiyonlarının korunması ile açıklanabilir (1, 56). İkodekstrin peritonit hızı ve gidişini değiştirmez (57). İkodekstrin içeren solüsyonlar peritonitlerde de güvenle kullanılmakta ve etkin UF sağlamaktadır. Peritonit glukozun diffüz transport oranını arttırmakta, glukoz içeren diyaliz solüsyonları ile UF kapasitesinde kaybına neden olmaktadır. İkodekstrin kullanımında peritonit sırasında bile UF devam etmektedir. Peritonit sırasında ikodekstrin ile tedavi edilen hastalarda ultrafiltrasyon kapasitesinde görülen genel azalma daha az olur. İkodekstrin glukoz içeren solüsyonlara oranla fagositik fonksiyonları daha az baskılar. Düşük GDP solüsyonlarının periton immun fonksiyonunda düzelme yaptığı belirtilmelidir ancak bu sıvıların peritonit hızını azaltma nedenleri açık değildir (1). CAPD yapan 1909 yeni hastanın alındığı geriye dönük çalışmada geleneksel ve yeni PD sıvıları karşılaştırıldığı, peritonitsiz sağ kalım ve peritonit hızları arasında fark bulunamamıştır. Düşük GDPlı hasta grubunda hasta sağ kalımında yüksek olduğu bulunmuştur (8,9). Uzun beklemeli ikodeks-

trin kullanmayan hasta peritonit geçirdiğinde ikodekstrine dönülmesi daha iyi ultrafiltrasyon kapasitesi sağlamaktadır.

SONUÇ

Geleneksel solüsyonlar periton zarında hasara eden olurlar. Mezotelde dökülme, intersitisyel fibrozis ve periton zarında kalınlaşmaya yol açarlar. Yeni damar oluşumu ve vaskülopati gerçekleşir. AGE birikimi ve inflamasyon olur. Solüt transport hızında artış ile ultrafiltrasyon kapasitesi kaybedilir. Bunların sonucu olarak sistemik zararlı etkileri ortaya çıkar. Sıvı ve sodyum retansiyonu olur, sol ventrikül hipertrofisi gelişir, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, abdominal obezite gelişir. Yeni PD solüsyonları hakkındaki bilgilerimiz hala yetersizdir. Periton zarının sağ kalımı, peritoneal fibrozisin azaltılması, periton fonksiyonunun korunması daha az AGE üretimi ve daha az inflamasyonun olması ile mümkündür. Yeni periton diyaliz solüsyonları daha iyi metabolik kontrolü sağlar, vücut kompozisyonunu iyileştirir, UF kapasitesinin artırır, sıvı yükünü azaltır. Rezidüel renal fonksiyon, peritonit hızı sistemik inflamasyonu azalttığı konularındaki görüşler çelişkilidir tam olarak bilinmemektedir. Gelecekteki çalışmalar uzun dönem tedavide periton zarını korumaya, kardiyovasküler

ve enfeksiyon ilişkili ölümlerin azaltılmasına yönelik olmalıdır. Yakın zamanda yapılan glukoz alternatif ozmotik ajan olarak karnitin kullanıldığı bir çalışmada, L-karnitin aquaporin yolağında glukozun yaptığı hasarı azalttığı ve peritoneal ultrafiltrasyonu arttırdığı gösterilmiştir (58). Yeni düşük sodyum solüsyonları sodyumun diffüzyon etkisini güçlendirmek için geliştirildi, fakat bu solüsyonların düşük osmolaliteyi kompanze etmek için glukoz ihtiyacı istenmeyen metabolik etkilere neden olmaktadır (1). Klinik sonuçların değerlendirilmesi ve hasta sağ kalımı üzerine etkilerinin gösterilmesi için geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bugün İkodekstrin teknik sağkalımı uzatabilir fakat hasta sağkalımını arttırdığına dair kanıt yoktur. Tablo 1’de günümüzde kullanılmakta olan periton diyaliz sıvıları özetlenmiştir. İyi bir PD sıvısı, izomolar, biyouyumlu olmalıdır. İdeal periton diyaliz solüsyonu içindeki osmotik ajanın, emilimi az olmalı, yeterli klirensi ve ultrafiltrasyonu sağlamalı ve gerektiğinde besin ve elektrolit desteği sağlamalıdır. Pirojen içermemeli mikroorganizmaların gelişimini inhibe etmelidir. Zehirli metal içermemeli, yıkım ürünleri toksik olmamalı, kolay metabolize edilmeli ve ucuz olmalı, peritona uyumlu olmalıdır. Ancak günümüzde sahip olduğumuz solüsyonlar tüm bu şartları bir arada sağlayamamaktadır.

Tablo 1: Klinikte kullanılan PD sıvılarının avantaj ve dezavantajları (1)

PD Solüsyonu	Tampon	Osmotik Ajan	Avantaj	Dezavantaj
Glukoz içeren standart solüsyon	Laktat	Glukoz	Üretimi kolay. Ucuz. Metabolizasyonu kolay. Glukoz yıkım ürünleri yüksek	Düşük pH (5,2) Biouyumluğu az İnfüzyon ağrısı Laktat
İkodekstrin içeren solüsyon	Laktat	İkodekstrin	Ultrafiltrasyon devamlılığı sağlar. Sıvı ve sodyum uzaklaştırılmasında daha etkin. Hiperglisemi az. Vücut kompozisyonu ve metabolik kontrol daha iyi. Glukoz yıkım ürünleri düşük	Günde bir kez kullanılır Düşük pH (5,6) Laktat Hipersensitivite
Aminoasit içeren solüsyon	Laktat	Amino asit	Periton zarını korur. Beslenme desteği sağlar. Glukoz içermediğinden glukoz yıkım ürünleri yok	Günde bir kez kullanılır Düşük pH(5,5) Laktat
Fizyolojik solüsyon	Laktat/ bikarbonat	Glukoz	Biouyumluk iyileştirilmiş. Periton zarı savunma mekanizmaları korunur. İnfüzyon ağrısı az. Glukoz yıkım ürünleri düşük	Glukoz içerir Laktat Nötral pH (7,4)
Laktat tamponlu solüsyon	Laktat	Glukoz	Peritonit riskini azaltır. Biouyumludur. Periton zarı savunma mekanizmaları korunur. İnfüzyon ağrısı az. Glukoz yıkım ürünleri düşük	Glukoz içerir Laktat Nötral olmayan fakat yüksek pH (7)
Bikarbonat tamponlu solüsyon	Bikarbonat	Glukoz	Biouyumludur. Periton zarı savunma mekanizmaları korunur. Asidozu düzeltir. Glukoz yıkım ürünleri düşük	Glukoz Nötral pH (7,4)

KAYNAKLAR

1. Elvia Garcia-Lopez, Bengt Lindholm and Simon Davies. An Update on peritoneal dialysis solutions. *Nature review Nephrology*. 8,224-233 (2012).
2. Aroeira, L. S. et al. Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18, 2004–2013 (2007).
3. Boulanger, E. et al. The triggering of human peritoneal mesothelial cell apoptosis and oncosis by glucose and glycoxydation products. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 2208–2216 (2004).
4. Noh, H. et al. Oxidative stress during peritoneal dialysis: implications in functional and structural changes in the membrane. *Kidney Int.* 69, 2022–2028 (2006).
5. Zeier, M. et al. Glucose degradation products in PD fluids: do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation? *Kidney Int.* 63, 298–305 (2003).
6. Krediet, R. T. & Balafa, O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat. Rev. Nephrol.* 6, 451–460 (2010).
7. Ates, K. et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 60, 767–776 (2001).
8. Lee, H. Y. et al. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit. Dial. Int.* 25, 248–255 (2005).
9. Lee, H. Y. et al. Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21, 2893–2899 (2006).
10. Posthuma, N. et al. Amadori albumin and advanced glycation end-product formation in peritoneal dialysis using icodextrin. *Perit. Dial. Int.* 21, 43–51 (2001).
11. Ho dac Pannekeet, M. M. et al. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int.* 50, 979–986 (1996).
12. Garcia-Lopez, E. & Lindholm, B. Icodextrin metabolites in peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 29, 370–376 (2009).
13. Mistry, C. D., Gokal, R. & Peers, E. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Kidney Int.* 46, 496–503 (1994).
14. Posthuma N, ter Wee PM, Donker AJM, Oe PL, van Dorp W, Peers EM, Verbrugh HA. Serum disaccharides and osmolality in CCPD patients using icodextrin or glucose as daytime dwell. *Perit Dial Int* 1997; 17:602-607.
15. Miller DJ, Dawney A. Glycation of albumin with icodextrin. *Jam Soc Nephrol* 1995;6:551.
16. Taylor, G. S., Patel, V., Spencer, S., Fluck, R. J. & McIntyre, C. W. Long-term use of 1.1% amino acid dialysis solution in hypoalbuminemic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Clin. Nephrol.* 58, 445–450 (2002).
17. Jones, M. et al. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am. J. Kidney Dis.* 32, 761–769 (1998).
18. Dombros, N. et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 5 Peritoneal dialysis solutions. *Nephrol. Dial. Transplant.* 20 (Suppl. 9), ix16–ix20 (2005).
19. Kopple K, Bernard D, Messana J, Swartz R Bergstrom J, Lindholm B, et al. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid base dialysate. *Kidney Int* 1995; 47:1148-1157.
20. Shockley TR, Martis L, Traaneus AP. New solutions for peritoneal dialysis in adult and pediatric patients. *Perit Dial Int* 1999; 19 (Suppl 2) S23-26.
21. Boulanger, E. et al. The triggering of human peritoneal mesothelial cell apoptosis and oncosis by glucose and glycoxydation products. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 2208–2216 (2004).
22. Di Paolo, N., Garosi, G., Petrini, G. & Monaci, G. Morphological and morphometric changes in mesothelial cells during peritoneal dialysis in the rabbit. *Nephron* 74, 594–599 (1996).
23. Ishibashi, Y. et al. Glucose dialysate induces mitochondrial DNA damage in peritoneal mesothelial cells. *Perit. Dial. Int.* 22, 11–21 (2002).
24. Catalan, M. P., Santamaría, B., Reyero, A., Ortiz, A. & Egido, J. 3,4 di deoxyglucosone 3 ene promotes leukocyte apoptosis. *Kidney Int.* 68, 1303–1311 (2005).
25. Kang, D. H. et al. High glucose solution and spent dialysate stimulate the synthesis of transforming growth factor β 1 of human peritoneal mesothelial cells: effect of cytokine costimulation. *Perit. Dial. Int.* 19, 221–230 (1999).

26. Ha, H., Yu, M. R. & Lee, H. B. High glucose-induced PKC activation mediates TGF β 1 and fibronectin synthesis by peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 59, 463–470 (2001).
27. Inagi, R. et al. Glucose degradation product methylglyoxal enhances the production of vascular endothelial growth factor in peritoneal cells: role in the functional and morphological alterations of peritoneal membranes in peritoneal dialysis. *FEBS Lett.* 463, 260–264 (1999).
28. Leung, J. C. et al. Glucose degradation products downregulate ZO 1 expression in human peritoneal mesothelial cells: the role of VEGF. *Nephrol. Dial. Transplant.* 20, 1336–1349 (2005).
29. Perl, J., Nessim, S. J. & Bargman, J. M. The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both? *Kidney Int.* 79, 814–824 (2011).
30. Cho, J. H. et al. Impact of systemic and local peritoneal inflammation on peritoneal solute transport rate in new peritoneal dialysis patients: a 1 year prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 1964–1973 (2010).
31. Mandl-Weber, S., Cohen, C. D., Haslinger, B., Kretzler, M. & Sitter, T. Vascular endothelial growth factor production and regulation in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 61, 570–578 (2002).
32. Pecoits-Filho, R. et al. Plasma and dialysate IL 6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17, 1480–1486 (2002).
33. van Esch, S. et al. Determinants of peritoneal solute transport rates in newly started nondiabetic peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 24, 554–561 (2004).
34. Williams, J. D. et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int.* 66, 408–418 (2004).
35. Cooker, L. A. et al. Interleukin 6 levels decrease in effluent from patients dialyzed with bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions. *Perit. Dial. Int.* 21 (Suppl. 3), S102–S107 (2001).
36. Witowski, J. et al. Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 917–924 (2004).
37. Oh, K. H. et al. Intra-peritoneal interleukin 6 system is a potent determinant of the baseline peritoneal solute transport in incident peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 1639–1646 (2010).
38. Fuschshoeller, A., Plail, M., Grabensee, B. & Plum, J. Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: a prospective, randomized study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 2101–2106 (2004).
39. Martikainen, T. A., Teppo, A. M., Gronhagen-Riska, C. & Ekstrand, A. V. Glucose-free dialysis solutions: inductors of inflammation or preservers of peritoneal membrane? *Perit. Dial. Int.* 25, 453–460 (2005).
40. Moriishi, M., Kawanishi, H., Watanabe, H. & Tsuchiya, S. Effect of icodextrin-based peritoneal dialysis solution on peritoneal membrane. *Adv. Perit. Dial.* 21, 21–24 (2005).
41. Zareie, M. et al. Better preservation of the peritoneum in rats exposed to amino acid-based peritoneal dialysis fluid. *Perit. Dial. Int.* 25, 58–67 (2005).
42. De Boer AW, Schroder CH, van Vliet R, Willcms JL, Monnens LAH. Clinical experience with icodextrin in children: ultrafiltration profiles and metabolism. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 21-24.
43. Peers EM, Scrimgeour AC, Haycox AR. Cost-containment in CAPD patients with ultrafiltration failure. *Clin Drug Invest* 1995; 10: 53-58.
44. Szeto, C. C. et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products—a 1 year randomized control trial. *Nephrol. Dial.*
45. Stenvinkel, P. et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 55, 1899–1911 (1999).
46. Park, S. H. et al. Effects of neutral pH and low-glucose degradation product-containing peritoneal dialysis fluid on systemic markers of inflammation and endothelial dysfunction: a randomized controlled 1 year follow-up study. *Nephrol. Dial. Transplant.* <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr451>.
47. Welten, A. G. et al. Single exposure of mesothelial cells to glucose degradation products (GDPs) yields early advanced glycation end-products (AGEs) and a proinflammatory response. *Perit. Dial. Int.* 23, 213–221 (2003).
48. Krediet, R. T. & Balafa, O. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient. *Nat. Rev. Nephrol.* 6, 451–460 (2010).

49. Prinsen, B. H. et al. A broad-based metabolic approach to study VLDL apoB100 metabolism in patients with ESRD and patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 65, 1064–1075 (2004).
50. Floré, K. M. & Delanghe, J. R. Analytical interferences in point of care testing glucometers by icodextrin and its metabolites: an overview. *Perit. Dial. Int.* 29, 377–383 (2009).
51. Babazono, T. et al. Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Am. J. Nephrol.* 27, 409–415 (2007).
52. Paniagua, R. et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit. Dial. Int.* 29, 422–432 (2009).
53. de Jager, D. J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 302, 1782–1789 (2009).
54. Fusshoeller, A., Plail, M., Grabensee, B. & Plum, J. Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: a prospective, randomized study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 2101–2106 (2004).
55. Pajek, J. et al. Short-term effects of a new bicarbonate/lactate-buffered and conventional peritoneal dialysis fluid on peritoneal and systemic inflammation in CAPD patients: a randomized controlled study. *Perit. Dial. Int.* 28, 44–52 (2008).
56. Posthuma, N. et al. Peritoneal defense using icodextrin or glucose for daytime dwell in CCPD patients. *Perit. Dial. Int.* 19, 334–342 (1999).
57. Gokal, R., Mistry, C. D. & Peers, E. M. Peritonitis occurrence in a multicenter study of icodextrin and glucose in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Dialysis. *Perit. Dial. Int.* 15, 226–230 (1995).
58. Davies, S. J. I carnitine: more than just an alternative to glucose as an osmotic agent for peritoneal dialysis? *Kidney Int.* 80, 565–566 (2011).