

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTASI ÇOCUKLARDA PERİTON DİYALİZİNİN DİNAMİK MODELLEMESİ

Elvan GÖKALP, Duygu TEKİN, Gülsevi BAŞAR, Yaman BARLAS*

Boğaziçi Üniversitesi Endüstri Mühendisliği Bölümü, Bebek, İstanbul
ybarlas@boun.edu.tr

ÖZET

Bu çalışma, Periton Diyalizi (PD) tedavisi uygulanan Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastası çocuklarda, tedavinin büyüme, gelişim ve besin alımına etkilerinin dinamik yapısına ışık tutma amacıyla hazırlanmıştır. Çalışmanın içeriğinde, çocukların gelişiminde ve yaşamsal değerlerinde kilit rol oynayan maddelerin birbirleriyle ve PD ile olan ilişkileri, Sistem Dinamiği yöntemi ve Stella modelleme/benzetim yazılımı kullanılarak incelenmiştir. Çalışmanın sonunda periton diyaliz süresi ve sıklığıyla birlikte uygulanan beslenme rejiminin vücutta biriken zehirli ve yararlı temel maddelerin birikme oranlarına etkilerini gösteren, etkileşimli bir benzetim oyunu da hazırlanmıştır. Böyle bir oyun vasıtasıyla, doktorlar, hastalar ve aileleri, sağlık durumlarına göre, kendilerine uygun diyet reçetelerini araştırabileceklerdir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, periton diyalizi, çocuk gelişimi, sistem dinamiği, hastalık modelleme

DYNAMIC MODELING OF PERITONEAL DIALYSIS AND ITS IMPLEMENTATIONS IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY FAILURE

ABSTRACT

This study has been conducted in order to shed light on the effects of Peritoneal Dialysis (PD) treatment on the dynamic interactions of nutritional intake decisions and the growth and development of children with Chronic Kidney Failure. In the context of this study, the interrelationship of the substances which play a major role in developmental and vital indicators of the child-patients and their relationships with PD has been analyzed by using System Dynamics methodology and Stella Modeling/simulation software. At the end of the study, based on the constructed model, an interactive simulation game which represents the relationship between the diet and the ratios of accumulated toxic and beneficial materials in the body has been designed. With the help of such a game, doctors, patients and their families will be able to search for diet recipes suitable to patients' health status.

Keywords: Chronic kidney failure, peritoneal dialysis, child development, system dynamics, medical modeling

* İletişim yazarı

Doğuş Üniversitesi tarafından düzenlenen 32. Yöneylem Araştırması ve Endüstri Mühendisliği Ulusal Kongresi Öğrenci Proje Yarışması'nda birincilik ödülü kazanan çalışmanın ilgili öğretim üyelerinin katkılarıyla düzenlenmiş halini EM Dergisi yayın politikası doğrultusunda yayımlıyoruz.

1. GİRİŞ

İnsan vücudu, “homeostasi” adı verilen iç dengeyi korumak için çalışan alt birimlerin oluşturduğu bir bütündür. Tüm bu alt sistemler içerisinde, boşaltım sistemi insan sağlığı için hayati önem taşıyan faaliyetleri düzenleyen bir rol oynaması nedeniyle öne çıkmaktadır. Boşaltım sisteminin merkezi elemanı böbreklerdir. Böbreklerin vücut içerisindeki temel görevleri şunlardır:

- Vücut sıvısı ve kandaki elektrolitlerin düzenlenmesi,
- Asit - baz dengesinin sağlanması,
- Bazı hormonların salgılanması ve parçalanması,
- Üre ve kreatinin gibi zehirli maddelerin vücuttan atılması,
- Bazı faydalı minerallerin geri emilimi (Guyton, Hall 2006).

Böbrekler işlevlerini yerine getiremediklerinde yukarıdaki görevlerin tamamlanması mümkün olmaz. Böbrek yetmezliği durumunda, vücutta zehirli atıklar birikir, kanda bulunan albümin, kalsiyum, fosfat, aktif vitamin D, sodyum ve potasyum normal değerlerinden uzaklaşır (Guyton, Hall 2006). Vücutta meydana gelen bu düzensizlikler yüksek tansiyon, kemik deformasyonu, protein-kalori kötü beslenmesi gibi sağlık sorunlarına yol açar. Bunların yanında, çocuk hastalarda rastlanan büyüme bozukluğu da yaygın ve önemli yan etkilerden biridir (Haffner 2000). Bu çalışmada üzerinde çalışılan hedef hasta kitlesi çocuklar olarak belirlenmiştir.

1.1 Kronik Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği, böbreklerin filtreleme fonksiyonunda meydana gelen düşüş olarak tanımlanmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbreklerden birim zamanda süzülen sıvının hacmi olarak tanımlanmaktadır ve böbrek fonksiyonunun çalışma seviyesini belirlemede kullanılan en iyi ölçüm aracıdır [34]. GFH, 100 (tam sağlıklı) ile 0 (tamamen sağlıklı) arasında değişen değerler alabilir.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbrek fonksiyonunun kademeli düşmesiyle oluşmaktadır (Guyton, Hall 2006). KBY, GFH testi ile belirlenen beş saf-

haya sahiptir. En ileri safha olan Son Safha Böbrek Hastalığı (SSBH), 15'ten küçük GFH'ye sahip olan böbreklerdeki rahatsızlıktır.

SSBH'nin organ nakli ve diyaliz olmak üzere iki tedavi yöntemi bulunmaktadır. Organ nakli, donörün bağısladığı sağlıklı organı, ameliyatla böbrek hastasına nakletme işlemidir. Diyalizin ise periton diyalizi (PD) ve hemodiyaliz (HD) olmak üzere iki farklı alternatifi vardır. Çocuklar genelde PD ile tedavi edilmektedir.

SSBH hastalarında Residüel Böbrek Fonksiyonu (RBF), diyaliz miktarını, hastanın yaşam kalitesini ve hatta morbiditeyi etkilediği için çok önemli değişkenlerden biridir. RBF böbreklerin zehirli atıkları ve fazla sıvıyı süzmedeki kalan kapasitesi yani kalan GFH olarak tanımlanmaktadır (Moist, vd. 2000). SSBH hastalarında RBF'nin zamanla azaldığı görülmektedir. RBF'si sıfır olan hastalar “anürik” olarak tanımlanır ve bu hastalarda ürün oluşumu sıfıra düşer.

1.2 Periton Diyalizi

PD'de “diyaliz sıvısı” adı verilen temizleyici sıvı, “kateter” adı verilen bir tüp ile hastanın abdomenine doldurulur. Diyaliz sıvısı, hastanın karında belirli bir süre durduktan sonra temizlediği atıklar ve fazla sıvı ile vücuttan çekilir. Diyaliz sıvısının karında durduğu süreye “durma süresi” denilir. PD sıvısı sodyum, kalsiyum ve magnezyum gibi elektrolitlerden ve çoğunlukla glikoz olan ozmotik etkenden oluşur. Diyaliz sıvısı ve kan arasındaki konsantrasyon farklılıkları kandan sıvıya geçen madde miktarını belirler ve diyalizde difüzyon prensipleri geçişin temelini oluşturur. Kandan sıvıya geçen maddenin hızı “klirens hızı” olarak adlandırılır. Maddelerin klirens hızları tüm solüsyon tipleri için yaklaşık olarak aynıdır, maddelerin geçiş miktarı ise kandaki konsantrasyon farklılıkları nedeniyle farklılık göstermektedir.

1.3 Komplikasyonlar

Böbrek yetmezliği hastaları homeostasinin bozulması nedeniyle bazı sağlık problemleriyle karşılaşmaktadır. Bu problemler, kanda zehirli maddelerin birikimi, protein metabolizmasının bozulması, kemik yıkımı ve sıvı ve elektrolit dengesizlikleri olarak kategorize edilebilir.

KBY sebebiyle karşılaşılan ilk sorun, üre ve kreatinin gibi protein metabolizması sonucu ortaya çıkan zehirli atıkların yetersiz boşaltımı yüzündendir. Protein metabolizması vücutta sürekli devam eden bir süreç olduğu için üre ve kreatinin üretimi hiçbir zaman durmaz. Normal protein metabolizmasının sağlanabilmesi için atık maddelerin vücuttan belirli aralıklarla uzaklaştırılması gerekir (Guyton, Hall 2006). KBY olan hastalarda, üre ve kreatinin birikimi kaçınılmazdır.

Protein metabolizmasındaki problemler nedeniyle ortaya çıkan bir diğer sorun ise serum albümin seviyesindeki düşüştür. Serum albümin, plazmada en yoğun bulunan protein tipidir. SSBH hastalarında diyaliz esnasında kaybedilen albümin miktarı çok yüksektir. Diyaliz sırasında kaybedilen albümin sentezi tetiklese de, kaybedilen miktarı yerine koyacak kadar üretim olmayabilmektedir. Serum albümin, protein-kalori kötü beslenmesinin takibinde kullanılır, aynı zamanda morbidite ve mortalitenin güçlü göstergelerinden biridir. Periton diyalizi hastası çocuklarda büyüme ve gelişmenin sağlanabilmesi için, serum albümin seviyesinin düşüşü engellenmelidir (Gao vd. 1998).

Besin maddelerinin içerisinde bulunan hayati minerallerden biri kalsiyumdur (Ca). Kalsiyum, kemik büyüme ve gelişmesinde çok önemlidir. Bunun yanında, kalsiyumun sinir sistemi ve hormonal sistemde de önemli rolleri vardır. Serum kalsiyumun belirli seviyede tutulması paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, vitamin D ve fosfatın içerisinde bulunduğu karmaşık zincir reaksiyonlarla düzenlenmektedir [2].

KBY hastası çocuklarda sık karşılaşılan rahatsızlıklardan biri kemikten kana normalden fazla kalsiyum geçişi sebebiyle oluşan kemik erimesi ve büyümenin gerilemesidir. Ayrıca hasta böbrekler, fazla fosfatı atmakta yetersiz kalırlar ve kandaki fosfat seviyesi normalin üstünde seyrederek bu durum da vücut için tehlikelidir. Kandaki fosfat miktarını düşürmek için oral yolla alınan fosfat tutucular kullanılır (Kalantar ve Zadeh, 2008).

Normal kemik gelişiminde önemli olan faktörlerden biri de vitamin D'dir. Vitamin D, vücutta "kalsitriol" adı verilen aktif formunda kullanılır. Kalsitriol,

böbreklerde üretilir ve kalsiyumun bağırsaklardan geri emiliminde görevli olan bir maddedir. Hasta böbreklerde kalsitriol üretimi durur ve bu da oral yolla alınan kalsiyumun bağırsaklardan emilmeyip doğrudan vücuttan atılmasına sebep olur. Hastalarda kalsitriol eksikliğinden kaynaklanan kalsiyum yetersizliği sık rastlanan bir durumdur. Kalsitriol ihtiyacı oral yolla alınan hap ile sağlanabilir (Guyton ve Hall, 2006).

Böbrek yetmezliği, kandaki sodyum ve potasyum seviyesinde dalgalanmalara sebep olur. Bu iki mineral vücutta önemli metabolik olaylarda rol alırlar. Bozulan böbrek fonksiyonları yüzünden vücuttan yeterince sodyum atılmadığı için, sodyum kanda birikir ve yüksek miktarlara ulaşan sodyum kan hacminin artmasına sebep olur. Bu durum hipertansiyona yol açar. Diğer önemli bir mineral olan potasyumun atımı büyük oranda böbreklere bağlıdır. KBY sırasında potasyum fazlası vücuttan atılmadığı için kanda yüksek oranlarda bulunur. Potasyum seviyesindeki ufak dalgalanmalar bile kalp krizi nedeniyle ölüme sebep olabilir (Lilova, 2005; Werynski vd. 2000).

2. ARAŞTIRMA HEDEFLERİ VE MODELE GENEL BAKIŞ

Sistem dinamiği, karmaşık konu ve problemleri ifade etmek, anlamak ve tartışmak için geliştirilmiş olan bir matematiksel modelleme ve benzetim yöntemidir. Özellikle medikal problemlerde karşımıza çıkan, insan vücudundaki alt-sistemlerin arasındaki ilişkiden doğan karmaşıklık, gerçeklikten kopmadan basitleştirilip, tasvir edilmelidir. Sistem dinamiği yöntem ve prensipleri, değişkenler arasındaki nedensellikleri açıklıyor olmasıyla bize bu karmaşıklıkları modelleme ve araştırma yetisini kazandırır. Sistem dinamiği yaklaşımında, her simülasyon sırasında verilen girdilere göre şekillenen önemli değişkenlerin dinamik davranış biçimi gözlemlenir (Homer ve Hirsch 2006; Barlas, 2002; Serman 2000).

Böbrek yetmezliği sırasında bozulan protein regülasyonu, kemik oluşumu, sıvı ve elektrolit mekanizmaları, içlerinde bulundukları birincil ve tali elementler ile insan vücudundaki karmaşık sistemi oluştururlar. Bu sistemlerdeki etmenler arasında bulunan doğru-

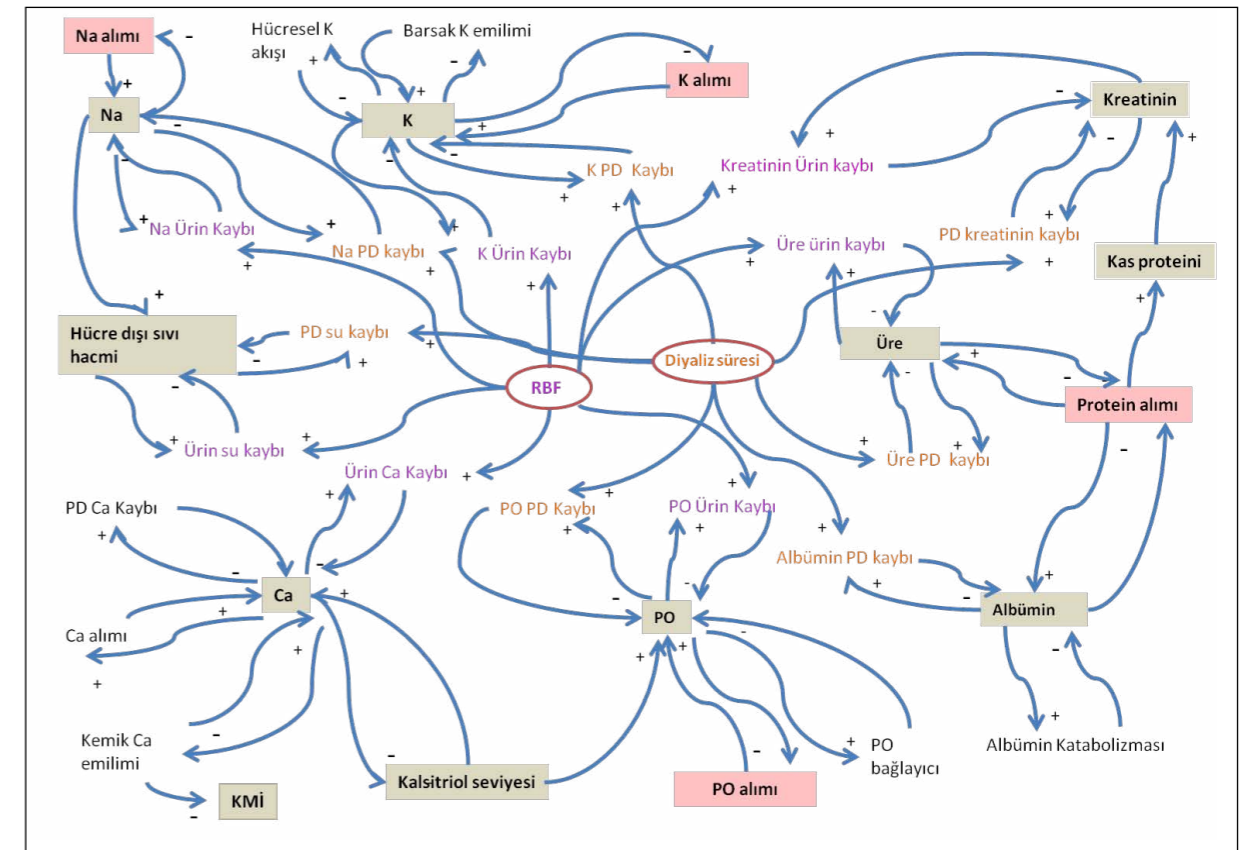
sal ve doğrusal olmayan ilişkiler ve aynı zamanda geri-besleme döngüsü, homeostasinin sağlanmasını zorlaştırır. Mevcut sisteme periton diyalizinden ileri gelen karmaşıklıkları da eklediğimizde karşımıza daha geniş ve anlaması/yönetimi zor bir yapı çıkmaktadır. Model kurulurken, sistemi bütünüyle kontrol edebilmek için gerçeklikten kopmadan bazı basitleştirmeler yapılmıştır. Basitleştirmelerin ardından, modele ait en uygun zaman birimi ve benzetim süresi seçilmiştir.

Araştırmanın birincil amacı, kronik böbrek yetmezliği hastası olan ve periton diyalizi gören çocuklarda büyüme ve gelişme ile diyaliz uygulamaları ve beslenme yönetiminin ilişkisini açıklayan bir model kurmaktır. Daha sonra bu model ile benzetim deneyleri yapıp, hastalar için uygun beslenme diyetleri araştırılacaktır. En son safhada ise modelin etkileşimli bir benzetim oyunu versiyonunu hazırlanmaktadır. Araştırmada zaman birimi periton diyalizinin dina-

miklerini inceleyebilmek amacıyla "gün"; benzetim ve analiz süresi ise çocuğun büyümesini gözlemleyebilmek adına üç sene olarak belirlenmiştir.

2.1 Modele Genel Bakış

Ayrıntılı bir literatür taramasının ardından modelin Kemik Sektörü, Protein Sektörü ve Sıvı- Elektrolit Sektörü olarak üç sektör halinde incelenmesine karar verilmiştir. İlk iki sektör çocuğun büyümesiyle ilgili iken, sıvı-elektrolit sektörü hayatın devamlılığı için gerekli faktörleri bulundurmaktadır. Modeldeki stok değişkenleri, denetimi ve yönetimi en kritik olan birikimlerden oluşmaktadır. (Şekil 2.1 ve EK 1). Bu stoklar; kandaki sodyum(Na), potasyum(K), kalsiyum(Ca), fosfat(PO), albümin, üre, kreatinin miktarları, kan sıvısının hacmi, kas protein miktarı ve kemik mineral yoğunluğudur. Bu stoklardan kas protein miktarı ve kemik mineral yoğunluğu çocuktaki fiziksel büyümenin göstergeleri olarak alınmıştır. Stokların akış değişkenleri, hormon-



Şekil 2.1 Model Değişkenleri ve Bu Değişkenlerin Aralarındaki İlişkilerin Basitleştirilmiş Hali

lar ve alınan besinlerle belirlenmektedir. Ayrıca, Şekil 2.1’de görülebileceği üzere, tüm sektörleri etkileyen residüel böbrek fonksiyonu (RBF), uygulanan diyaliz süresi, kan hacmi ve hastanın kilosu gibi ortak bazı parametreler vardır.

RBF üre, kreatinin, K, Na, su, fosfat ve kalsiyumun ürün ile kaybını pozitif yönde etkilemektedir. RBF, dolayısıyla bahsi geçen parametrelerin ürün ile kaybı, zaman içinde lineer olarak azalır. Gerçek hayattaki hastalarda RBF düşüş hızı baz alınarak modelde yaklaşık iki sene içerisinde RBF 3 ml/dk’dan başlayıp sıfıra düşer ve bununla birlikte ürün atımları da sıfırlanır¹. İkinci ortak parametre olan uygulanan diyaliz süresi su, albümin, üre, Na, K, Ca, fosfat ve kreatininin PD ile kaybını artırır. Bir diğer ortak eleman kan hacmidir. Kan hacmi, Na, K, Ca, fosfat, üre, kreatinin ve albüminin kandaki seviyelerini hesaplamak için kullanılır. Son ortak parametre ise hastanın kilosudur ve hastanın kilosunun hastanın yaşıyla doğru orantılı gittiği varsayıldığından, vücuda alınması gereken Na, K, Ca, su, kalsitriol, fosfat ve protein miktarları da bu kiloya göre belirlenir. Besin alımları belirlenirken, KBY hastası çocukların yaşlarına göre almaları gereken besin miktarları için kullanılan medikal kılavuzlar kullanılmıştır.

K, Na, Ca, kreatinin, üre, fosfat, su ve albüminin diyaliz sırasındaki kaybı kandaki miktarlarına bağlıdır; her birinin stok miktarı arttığında, diyaliz ile kaybı da artacaktır. Bu elemanlar, diyaliz süresince ve ürün ile kaybedildiği için, stoklarındaki azalmalar diyaliz ve ürün ile kaybedilen toplam miktar kadar olmaktadır.

Besinlerle alınan proteinin bir kısmı protein sentezi sırasında kaslarda depo edilir. Protein alımı, özellikle hasta çocuklarda hayati rol oynayan ve kandaki en önemli protein çeşidini oluşturan albümin seviyesini de etkilemektedir. Bu sebeple, kandaki albümin seviyesi normal değer altına düşerse, büyümeyi sağlayabilmek için besinlerle alınan protein artırılır. Fakat protein alımı artırıldığında toksik maddeler olan üre ve kreatinin değerleri yükselir. Bu ince denge, protein alımının dikkatli bir şekilde belirlenmesini gerektirir.

3. MODELİN AÇIKLAMASI

Modeldeki tüm elemanların periton diyalizi klirens hızları, literatürde yer alan KAK (Kütle Aktarım Katsayısı) değerleriyle belirlenmiştir. KAK, ait olduğu maddenin periton zarından geçirgenliğini göstereni birimi litre/zaman olan bir değişkendir. Bir materyalin PD ile kayıp hızı, materyalin KAK’ı ile kandaki konsantrasyonunun çarpımından aynı materyalin periton sıvısındaki konsantrasyonunun çıkarılmasıyla bulunur (Gotch 2002). Ayrıca, kalsiyum ve sodyum hariç materyaller için, gerçek hayatta kullanılan periton sıvılarının konsantrasyonu, diyaliz verimini maksimize etmek için sıfırdır. Modelde PD klirens hızları 1/gün birimine sahiptir ve günlük diyaliz süresi SSBH hastaları için en yaygın olan 12 saat olarak belirlenmiştir.

Tüm konsantrasyonlar, tekabül ettiği stok seviyesinin vücut sıvısı hacmine bölünmesiyle bulunur. Ürün ile kaybedilen miktarlar, RBF’den pozitif yönde etkilenirler. RBF’nin iki sene içerisinde 3ml/dk’dan 0ml/dk’ya düştüğü varsayımı olduğu için, ürün ile kaybedilen miktarlar da iki sene içerisinde sıfıra düşer (Lopez-Menchero, 1999). RBF’nin azalma hızı literatürde 0.17 ml/dk/ay olarak bulunmuştur (Lopez-Menchero, 1999). Tüm PD kayıpları diyaliz süresiyle doğrusal ilişki içerisindedir. Diyaliz sıvısı, simülasyon boyunca farklı solüsyonlar arasında önemli klirens farklılıkları olmadığı için “1.36’lık glikoz” olarak tutulmuştur. PD tipi, tipler arasında önemli klirens farklılıkları olmadığı için CAPD olarak sabit alınmıştır (Gao vd. 1998).

Modelde hedef kitle olarak seçilen çocukların vücut ağırlıkları, 10 kg ile 50 kg arasında değişmektedir ve yaklaşık olarak 1-12 yaş arasındaki çocuk hastalara tekabül etmektedir. Modelde, vücut ağırlığı 10 kg’dan başlamaktadır. Oyunda ise, çocuğun vücut ağırlığı, modelde değeri başlangıçta oyuncudan alınan bir stok olarak bulunmaktadır. Bu stok, çocukların kilo artışı 15 yaşına dek yaklaşık doğrusal bir eğriyi takip ettiği için sadece bir adet sabit içeriye akıma sahiptir ve vücut ağırlığı sabit bir hızla artar. Gerekli besin alım miktarları, vücut ağırlığına bağlıdır ve dünyada en yaygın kullanılan kılavuz olan KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD (2008) kullanılarak bulunmuştur [19]. Kan testi ayda

bir yapılmaktadır ve modeldeki karar verici kişi, kan testlerindeki değerlere göre alacağı besin değerleri miktarlarını ve oral medikasyon değerlerini değiştirebilmektedir. Karar verici kişi, bir sonraki teste kadar, yani bir ay boyunca, bu medikal ve besinsel reçeteleri sabit tutar. Konsantrasyon değerleri olması gerekenden yüksek ya da düşük çıktığında; karar vericinin ilgili besin alımını azaltacağı ya da arttıracacağı varsayılarak, besin alımlarını etkileyen etki fonksiyonları kullanılmıştır. Bu etki fonksiyonları, sahip olunan kiloya göre alınması gereken besin miktarlarıyla çarpılarak nihai besin alımı belirlenmiştir. Bu etki fonksiyonları, konsantrasyon değeri yüksekken ya da düşükken alım değerini sırasıyla azaltır ya da yükseltir. Verilen karar bir sonraki test sonucuna dek uygulanmaya devam edilmekte olduğu için, bu kararlar ayda bir değişmekte ve HISTORY(), MOD(), TIME() fonksiyonları kullanılarak aylık değişiklikler modellenmektedir.

3.1 Kemik Sektörü

3.1.1 Gerekli Bilgiler

Çocuklardaki normal büyümenin en temel göstergelerinden biri kemik oluşum eğilimidir. Bu eğilim, kan ve kemik arasındaki kalsiyum dengesinden etkilenir. Daha önce de belirtildiği gibi, KBY hastası çocuklarda kan kalsiyum seviyesi genellikle normalden düşüktür. Metabolik aktivitelerin gerçekleştirilebilmesi için kanda belirli seviyede kalsiyum bulunması gerekir. Bulunmadığı durumda, kemikten kana kalsiyum geçişi olur ve kemikler bu geçiş nedeniyle zayıflar.

Kandaki kalsiyum seviyesinde meydana gelen değişiklikler, PTH, kalsitonin ve kalsitriolden etkilenir. Kandaki seviye normalin altına düştüğünde, PTH salgısı artar ve kemikten kana kalsiyum geçişi tetiklenir. Kalsiyum seviyesi normalin üstüne çıktığında ise kalsiyumun kandan kemiğe geçişini sağlayan kalsitonin hormonu devreye girer. Kemiklerdeki zayıflama, kemik mineral içeriği (KMİ) vasıtasıyla ölçülebilir.

Çocuklarda sağlıklı kemik gelişiminde etkisi olan en önemli vitamin, Vitamin-D’dir. Vitamin-D, normalde böbreklerde üretilen kalsitriol adı verilen aktif halinde kullanılır. Kalsitriol kalsiyumun bağırsaklardan

geri emilimini tetiklediği için, böbrek fonksiyonundaki bir azalmadan kaynaklanan kalsitriol azlığı, kandaki kalsiyumun azalmasına sebep olmaktadır.

3.1.2 Temel Yaklaşım ve Varsayımlar

Bu sektördeki varsayımlardan biri, fibroblast büyüme faktörüyle (FGF-23) ilgilidir. Son bulgulara göre protein FGF-23 ailesine dâhildir. Fosfat dengesinin sağlanması ile iskelet oluşumunda düzenleyici rol oynamasına rağmen etkisi daha tam olarak bilinmemektedir. Dolayısıyla modele FGF-23 dâhil edilmemiştir (Razzaque, vd. 2005).

Bir diğer varsayım, sırasıyla kemik yapım ve yıkımıyla görevli olan osteoblast ve osteoklastlarla alakalıdır. Büyüme çağındaki bir çocukta gün içinde bu hücrelerin anabolizması ve katabolizması durmaksızın devam eder (Guyton ve Hall 2006). Modelin zaman birimi gün olduğundan ve bu hücrelerde meydana gelen değişiklikler zaman açısından modele göre daha mikro düzeyde kaldığından, osteoklast ve osteoblastlar modele eklenmemiştir.

Modelde kalsitriol ihtiyacı oral yolla alınarak giderilmektedir ve böbreklerde üretimi sıfırdır. Son varsayım ise, kemik fosfatı ve serum fosfatı arasındaki ilişkinin modelde yer almamasıdır. Bunun temel sebebi kemik ile serum arasında geçiş yapan miktarın ihmal edilebilecek kadar küçük olmasıdır.

3.1.3 Kemik Sektör Yapısının Tanımı

Sektörde Kalsitriol, Serum Kalsiyum, Serum Fosfat ve Kemik Mineral İçeriği (KMİ) olmak üzere dört stok vardır. (Ek 1 – Şekil 1) Serum fosfatı, PD ile fosfat kaybı ve ürün ile fosfat kaybı olarak iki dışarı akıma ve bağırsaklardan fosfat geri emilimi olan bir adet içeri akıma sahiptir. Fosfatın PD ile kaybı, fosfat klirens hızı ile stokun çarpılması sonucu bulunur. Fosfat klirensi her 12 saatlik diyaliz için 0.33, yani saatlik 0.0275’tir (Goldmand ve Bassett 1954). İkinci dışarı akım, fosfat ürün kaybı fraksiyonu ile stokun çarpılması sonucu hesaplanır. Fosfat ürün kaybı fraksiyonu RBF 5ml/dk olduğunda, 0.09 1/gün’dür (Goldmand ve Bassett 1954). Bağırsaklardan fosfat geri emilimi, fosfat tutucu kullanımından ve kalsitriol seviyesinden etkilenir. Kalsitriol arttıkça geri emilim de

artar. Normal kalsitriol konsantrasyonu 57.9 ng/l'dir. Geri emilim, fosfat alımının, fosfat emilim fraksiyonu ile çarpılmasıyla bulunur. Emilim fraksiyonunun normal değeri 0.65'tir; ancak fosfat tutucu kullanımı geri emilimi azaltır. Genel emilim fraksiyonu, normal emilim fraksiyonu ile fosfat tutucu kullanımının fosfat geri emilimine olan etkisini gösteren fonksiyonun çarpılmasıyla bulunur. Kandaki fosfat seviyesi, alınacak fosfat tutucu miktarını belirlemede etkilidir ve bu ilişki etki fonksiyonuyla kontrol edilir. Normal fosfat alımı, ihtiyaç duyulan fosfat alımını kılona grafiksel fonksiyonu olarak göstermektedir. Fosfatın fosfat alımı üzerindeki etkisini gösteren etki fonksiyonu, normal fosfat alımıyla çarpılarak fosfat alımının değeri bulunur. Böylece, kandaki fosfat miktarı yüksek ise, vücuda alınan fosfat miktarı düşürülür.

Sektördeki bir başka stok olan kalsitriol bir iç akıma bir tane de dış akıma sahiptir. Kalsitriol bozulma fraksiyonu günlük yaklaşık 1 olarak varsayılmıştır. Vücuda kalsitriol alımı yönetsel bir karardır ve bu sebeple kandaki kalsiyum seviyesinden etkilenir. İhtiyaç duyulan kalsitriol alımı, çocuğun vücut ağırlığı arttıkça artar (Simonsen, vd. 2003). SSBH hastası çocuklarda kalsitriol alımı yaklaşık 10ng/kg/gün'dür [19].

Serum kalsiyum, sektördeki bir diğer stoktur. Modeldeki birçok stokta olduğu gibi serum kalsiyum da diyaliz ve ürün ile kayba sahiptir. Ancak, diyaliz sıvısındaki kalsiyum miktarı kandaki değere çok yakındır (Hsu, 2000). Kandaki normal Ca konsantrasyonu 95.4 mg/l olduğunda solüsyondaki konsantrasyonu 91.4 mg/l'dir. Ca klirensi her 12 saatlik diyaliz için 0.7'dir. RBF 5ml/dk olduğunda ürün kayıp fraksiyonu 0.09/gün'dür (Schmitt, vd. 2003).

Kalsiyumun bağırsaklardan geri emilimi kalsitriol seviyesine bağlıdır (Hornum, 2011). Kalsitriol seviyesi arttığında geri emilim de artar. Kalsiyumun bağırsaklardan normal geri emilim fraksiyonu %11 olarak alınmıştır, bu oran sağlıklı bireylerde %25'tir (Hornum, 2011). Vücuda kalsiyum alımı, yönetsel bir karardır; her ay yapılan kan testinin sonucuna göre belirlenir ve geri emilimi etkiler. Eğer kalsiyum seviyesi normalden yüksek ise vücuda alınan kalsiyum

o ay için düşürülür. Modelde kiloyla değişen, ihtiyaç duyulan kalsiyum alım miktarı da bulunmaktadır.

Kemik emilimi, Ca konsantrasyonu normalden düşük olduğunda pozitif olan, serum kalsiyumundan çıkan iki yönlü bir akımdır. Bu akım, stok ayarlama zamanı bir gün olan klasik bir stok ayarlama formülü gibi yazılmıştır. Bu akımın hızı, kandaki Ca düşük iken PTH ve yüksek iken ise kalsitonin seviyesinden etkilenmektedir. Bu etkiler, iki etki formülüyle gösterilmekte ve stok ayarlama formülüyle çarpılarak tam bir akım fonksiyonu elde edilmektedir. Diğer taraftan, PTH ve kalsitonin seviyeleri kandaki kalsiyum seviyesinden etkilenirler. Kandaki normal PTH konsantrasyonu SSBH hastası çocuklarda 200pg/ml dolayındadır ve sağlıklı bireylere göre yüksektir (<140 pg/ml) (Simonsen, vd. 2003). Kandaki normal kalsitonin seviyesi 200 pg/ml civarındadır ve bu değer kalsiyumun etki fonksiyonuyla çarpılarak doğru kalsitonin seviyesi hesaplanır (Simonsen, vd. 2003).

3.2 Protein Sektörü

3.2.1 Genel Bilgiler

Doku proteini, çocukların büyümesini etkileyen önemli faktörlerden bir diğeridir ve günlük protein alımı normal büyümenin sağlanabilmesi için yeterli olmalıdır. Ancak, KBY hastası çocuklarda protein alımı üre ve kreatinin gibi zehirli metabolik atıkların ortaya çıkması nedeniyle kısıtlanmaktadır.

Albümin, plazmada en yoğun bulunan proteindir. Bir çocuğun beslenme durumunun belirlenmesinde, serum albümin seviyesi testi kullanılır ve bu seviye sürekli takip altında olmalıdır. KBY hastası çocuklarda serum albümin seviyesi genellikle normalin altındadır. Bunun nedeni diyaliz esnasında albüminin vücuttan istemsiz kaybıdır.

Üre ve kreatinin, diğer materyallerde olmayan önemli oranda ürün kaybına sahiptir. Oluşturulan ürün miktarı, KBY hastalarında değişkendir. Hiç ürün üretmeyen hastalara "anürik" denir. Ürün oluşumu RBF'ye bağlıdır. RBF, bu hastalarda zamanla azalır ve belirli bir zamanın ardından sifıra düşer. Anürik hastalarda RBF sıfırdır; dolayısıyla bu hastalar ürün va-

sıtasıyla üre ya da kreatinin kaybetmezler. Hastalar, bu zehirli maddeleri sadece periton diyalizi ile vücuttan uzaklaştırırlar. Üre ve kreatinin yüksek zehirli maddeler olmasından dolayı diyalizdeki amaç, bu maddelerin tamamını diyaliz sıvısına vermektir.

3.2.2 Temel Yaklaşım ve Varsayımlar

Tüm sektörlerde olduğu gibi bu sektörde de bazı varsayımlar yapılmıştır. İlk varsayım kandaki protein çeşidi olarak sadece albüminin alınmış olmasıdır. Bunun sebebi, diğer proteinlerdeki değişikliklerin ihmal edilebilecek kadar az olmasıdır.

İkinci varsayım, kas proteiniyle alakalıdır. Kas proteini, proteinin depo edildiği en önemli yer olması sebebiyle modelde bulunan tek protein deposudur. Serum albümin, kas proteini, protein alımı, üre ve kreatinin sentezi arasında bazı ara süreçler vardır. Bu süreçler karmaşıklığın azaltılması adına modelden çıkartılmıştır.

Modeldeki hasta olan çocuk ortalama seviyede fiziksel aktivitede bulunan bir çocuktur. Ayrıca hasta, metabolik asidosisi olmayan bir hastadır. Albüminin ürün ile kaybı ihmal edilebilecek kadar az olduğu için modelde yer almamıştır (Kaysen, vd. 1995).

3.2.3 Protein Sektörünün Tanımı

Sektörde serum sıvısındaki albümin, üre, kreatinin ve kas proteini olmak üzere dört stok vardır. (Ek 1 – Şekil 2) Sektördeki en önemli parametre, protein alımıdır. Vücutun ihtiyacı olan protein miktarı, besin kılavuzları baz alınarak vücut ağırlığıyla değişmektedir. Aylık yapılan test sonuçlarına göre kandaki üre seviyesi normalin üzerinde çıkarsa hasta protein alımını azaltır, eğer albümin seviyesi normalden düşük ise alımı artırır. Kandaki üre ve albüminin protein alımını etkileyişi etki fonksiyonlarıyla sağlanmıştır.

Serum albümin, PD kaybı ve albümin katabolizması olmak üzere iki dış akıma, albümin sentezi olmak üzere bir iç akıma sahiptir. Alınan proteinin belirli bir kısmı albümine çevirmektedir. Bu oran, 0.73 g/gün (Kaysen, vd. 1995) olarak alınmıştır. Albümin, 0.09/gün olarak bulunmuş olan sabit bir metabolik yıkım hızına sahiptir (Kaysen, vd. 2002). Diyaliz ile

kaybedilen albümin miktarı, albümin stok değeriyle her 12 saatlik diyaliz süresi için 0.008 (Kaysen, vd. 1995) olan albümin klirensinin çarpılması sonucunda bulunmaktadır.

Serum sıvısındaki üre, diyaliz ve ürün ile kaybedilmekte ve üre sentezi ile artmaktadır. PD kayıp fraksiyonu 0.07/saat (Krediet, Raymond, vd.), Ürün kayıp fraksiyonu ise 0.03/gün/ml/dk'dır (Montini, vd. 2002). Üre sentez miktarı 0.3/gün olan sabit bir sentez fraksiyonu ile protein alımının çarpımı sonucu bulunmuştur. Kas proteininin ilk hesaplanan değeri hastanın vücut ağırlığına bağlıdır. Hastanın her birim ağırlığına karşılık 330 gram kas proteini vardır (Webber ve Barr 2011). Kas proteininin sadece bir içe akımı vardır. Büyüme evresinde olan çocuklarda kas proteini yıkımı yoktur. Kas proteini sentez akımı, sentez fraksiyonu ile protein alımı ve protein alımının kas protein sentezi üzerindeki etki fonksiyonun çarpımıyla bulunur. Kas proteini sentez fraksiyonu sabit olup, değeri 0.14/gün'dür. Vücuda protein alımı arttığında sentezlenen kas protein miktarı da artar.

Kreatinin stok değerinin ilk değeri, 10 kg ağırlığında bir çocuğun normal kreatinin konsantrasyonunun vücut sıvısı hacmiyle çarpılması sonucu bulunur. Kreatinin oluşum fraksiyonu, 0.027/gün olarak alınmıştır (Brosnan vd. 2011). Ürün ve PD ile kayıp fraksiyonları, RBF'nin 0.1/gün/5ml/dk'sı olarak hesaplanmış ve 0.81/gün/12 saatlik diyaliz olarak bulunmuştur (Brosnan vd. 2011). Normalize edilmiş kreatinin konsantrasyonu, kreatinin konsantrasyonunu, normal kreatinin konsantrasyonuna bölerek bulunmuştur.

3.3 Sıvı ve Elektrolit Sektörü

3.3.1 Genel Bilgiler

Kandaki elektrolitler, böbrekler tarafından süzülür. Elektrolitlerin kandaki seviyesi çok dar bir aralıkta tutulmalıdır. Homeostasiyi etkileyen en önemli elektrolitler, sodyum ve potasyumdur. Bu maddelerin seviyesindeki çok küçük dalgalanmalar kan basıncını, kan hacmini ve sinir sistemini etkilediği için ölüme bile sebep olabilir.

Sodyum, susamanın temel uyarıcısıdır. Hücresel

su dengesindeki etkisinin yanı sıra sodyum kas ve sinir fonksiyonlarını, anti-diüretik hormonun (ADH) salgılanmasını da etkiler. Sodyum, serum sıvısı hacminde meydana gelen değişiklikleri etkilemesi dolayısıyla kandaki diğer materyallerin konsantrasyonunu da etkiler. KBY hastası çocuklarda sodyum, böbreklerdeki fonksiyon bozukluğundan dolayı atılmadığından plazmada birikir. Vücuttaki sodyumu kontrol etmenin en önemli yolu beslenme listesindeki miktarı azaltmaktır.

Sodyum gibi potasyum da; su dengesi, sinir ve kas fonksiyonlarında önemli görevlere sahiptir. Potasyumun vücuttaki önemi dolayısıyla kontrolü sıkı yapılmalıdır (Ahmed ve Weisberg, 2002). Serum potasyum seviyesindeki anormallikler, kalp ritmini bozar. Diyaliz ile kandaki potasyum, kardiyovasküler hastalıkları önlemek için belirli bir seviyede tutulmalıdır. Potasyum böbreklerin yanında bağırsaklardan da boşaltılabilir. KBY hastalarında böbrekler süzme işini yapamadığı için bağırsakların işlevi %5-10 arasında artış gösterir (Ahmed ve Weisberg, 2002).

Anti-diüretik hormon (ADH), vücuttaki su dengesinde belirleyici rol oynar. Kandaki sodyum konsantrasyonu, ADH salgı hızını doğrudan etkiler; sodyum arttıkça salgı hızı da artar.

3.3.2 Temel Yaklaşım ve Varsayımlar

Sıvı ve elektrolit sektöründe de bazı varsayımlar bulunmaktadır. Bunlardan ilki, suyun ter ile kaybının ihmal edilmesidir. Bu varsayımın temel sebebi, ter ile kaybedilen suyun kontrolünün model çerçevesinde kontrolünün zor olması; genetik, hava sıcaklığı ve nemi, vücut sağlığı gibi etmenlere bağlı olmasıdır. Vücutta su alımını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır; ancak bu faktörlerin modelin amacıyla ilgisi olmaması nedeniyle modelde sadece ADH'ye yer verilmiştir. Hava koşulları, kişinin fiziksel aktivite seviyesi ve terleme ile kayıp hızı ihmal edilmiştir.

3.3.3 Sıvı ve Elektrolit Sektör Yapısının Tanımı

Sektörde potasyum (K), sodyum (Na) ve serum sıvı hacmi olmak üzere üç stok vardır (Ek 1 – Şekil 3).

Potasyumun bağırsaklardan emilimi içe akım; kalın bağırsaktan atımı, diyaliz ve ürün ile kaybı ve hücre içine geçişi dışa akımlardır. Kalın bağırsaktan atılan K miktarı, 0.25/gün olan sabit atım fraksiyonu ile K stok miktarının çarpılması sonucu bulunur. PD kayıp fraksiyonu, 0.073/diyaliz süresidir [36]. Ürün kayıp fraksiyonu, 0.04/gün/1ml/RBF dakikasıdır (Gennari, Segal 2002). Bağırsaktan geri emilim, vücuda alınan K miktarı ile 0.75 olan emilim fraksiyonunun çarpılması sonucu bulunur. Vücudun ihtiyacı olan K miktarı ise hastanın ağırlığı kullanılarak hesaplanır. K alımı, yönetimsel bir karar olup kandaki seviyeden etkilenir. SSBH hastalarında serum K seviyesi genelde normalden düşüktür; dolayısıyla hücre içine geçiş vardır. Potasyumun hücreye geçişi çift yönlü akım ile kontrol edilir. Bu akım, klasik bir stok ayarlama fonksiyonu şeklinde formülize edilir. Normal K seviyesi 0.17 g/l'dir (Ahmed ve Weisberg, 2002) ve stok ayarlama zamanı 1 gündür.

Sodyum, ince bağırsaklardan emilim olan iç akıma, PD ve ürün kaybı olan dış akıma sahiptir. Bağırsaktan geri emilim, vücuda alınan Na miktarı ile 0.6/gün olan emilim fraksiyonunun çarpılması sonucu bulunur. Vücudun ihtiyacı olan Na miktarı ise hastanın ağırlığı kullanılarak hesaplanır. Ürün kayıp fraksiyonu, 0.003/gün/RBF'dir (Davies, Simon vd. 2009). PD solüsyonu kandaki sodyum konsantrasyon değerine (3.15 g/l) çok yakın olan bir değere (3.05 g/l) sahiptir ve bu sodyumun PD kaybını oldukça düşürür (Hsu, 2000). Sodyum klirensi, 0.07/diyaliz saatidir (Ortega, vd. 2001).

Serum sıvı hacmi, çocuğun vücut ağırlığına bağlıdır; bu stoğun başlangıç değeri, hastanın ağırlığını 0.2 litre/kg ile çarparak bulunur (Smit vd. 2000). Vücut sıvısı, PD ve ürün ile kaybedilir ve su alımı ile artar. Su alımı, ADH'nin su alımı üzerindeki etki fonksiyonu ile normal su alımının çarpılması sonucu bulunur. Normal su alımı hastanın vücut ağırlığına bağlıdır; vücut ağırlığı arttıkça su ihtiyacı da artar. Vücut sıvısının PD ile kayıp fraksiyonu, 0.26/gün/12 saatlik diyaliz süresidir (Smit vd. 2000); ürün kayıp fraksiyonu ise 0.022/gün/3ml/dk RBF'dir (Don, Kaysen 2010).

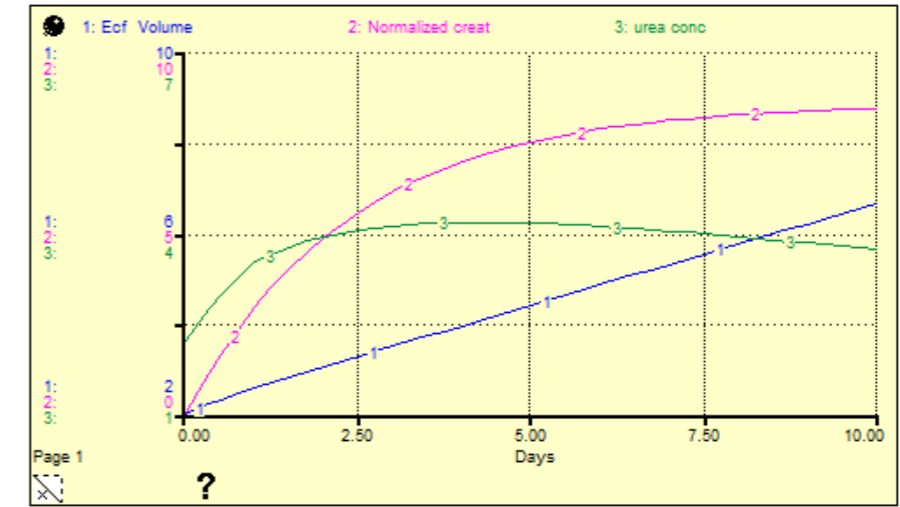
4. MODELİN GEÇERLİLİĞİ

4.1 Doğrudan Yapı Testleri

Doğrudan yapı testinde, model üzerinde simülasyon yapılmadan tutarlılık karşılaştırmaları doğrudan yapılır. Örnek olarak birimlerin tutarlılık testi gösterilebilir. Modelde kullanılan denklemlerin birimsel tutarlılık içinde olup olmadığı test edilmiştir. Bu, hem

Şekil 4.1'de görülebileceği üzere hastanın hiç diyaliz yapmaması sonucu kan hacmi ve kreatinin miktarı, birkaç gün içerisinde ölümcül seviyelere ulaşmıştır. Bu da gerçek hayattaki durumla uyumludur.

Bu testlerin sonucunda modelin aşırı değerlere verdiği tepkilerin gerçek hayatla uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 4.1 Kan Hacmi, Kreatinin ve Ürede Diyaliz Yapılmamasının Etkisi

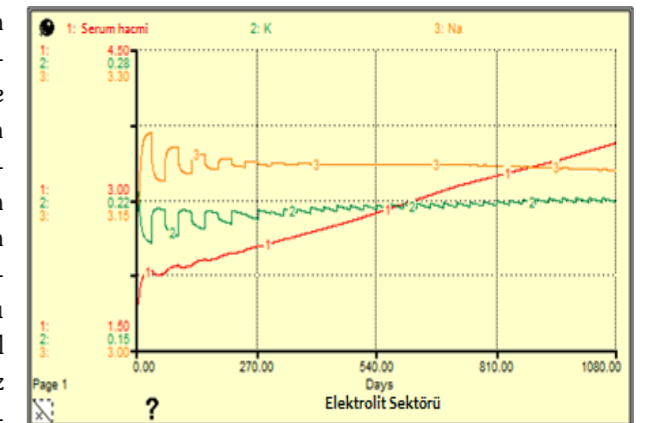
manüel olarak hem de STELLA yazılımının otomatik kontrol sistemiyle yapılmıştır ve denklemlerde bir tutarsızlığa rastlanmamıştır.

4.2 Yapıya Yönelik Davranış Testleri

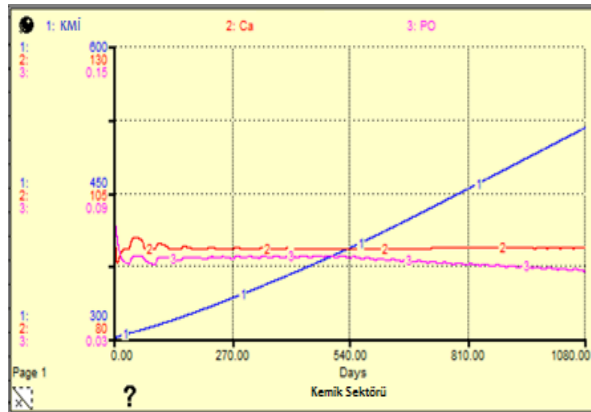
Yapıya yönelik davranış testleri, sistem dinamiği metodolojisinde, modelin genel davranışı ile sistemin gerçek hayattaki davranışını karşılaştırma amaçlı yapılır. Stokların simülasyon boyunca denge seviyelerinde tutulmasıyla yapılan temel test ve bazı parametrelerin modelin davranışında yol açtığı değişikliğin gerçek hayattakiyle kıyaslanabilmesi için parametrelere verilen uç nokta testi bu tür örnek testlerdir. Burada yapılan uç nokta testleri, bütün parametreleri veya büyüme-i etkileyen parametreler üzerinden yapılmıştır. Bu parametrelere aşırı değerler verilerek modelin nasıl tepkiler verdiği incelenmiştir. Örnek olarak; diyaliz yapılmaması, protein alınmaması ya da yüksek miktarda alınması verilebilir.

5. MODEL ÇIKTI ANALİZİ

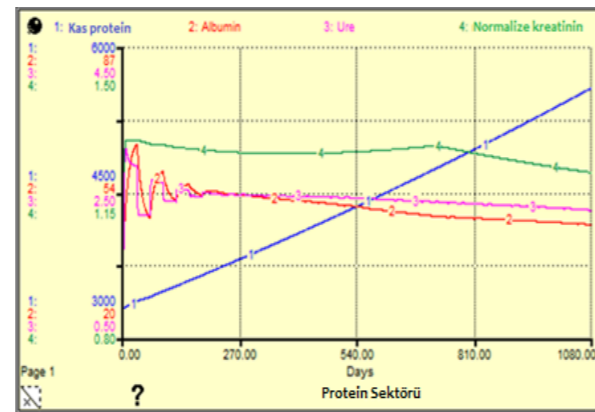
Geçerlilik Sınaması aşamasından sonra geçirilen modelin tamamının, 10 kg'lık hasta bir çocuk için üç senelik simülasyonu sonucu, temel davranışlar elde edilmiştir. 1080 günlük dinamikler aşağıdaki grafik-



Şekil 5.1 Elektrolit Sektörünün Temel Davranışı



Şekil 5.2 Kemik Sektörünün Temel Davranışı



Şekil 5.3 Protein Sektörünün Temel Davranışı

Tablo 1. Kas Proteini, KMİ ve Serum Sıvı Hacmi ile Beklenen Değerlerin Karşılaştırılması

Zaman (gün)	Vücut Ağırlığı(kg)	Kas Proteini (g)	Beklenen Kas Pro.(g)	KMİ	Beklenen KMİ
0	10	3300	3300	300	300
360	12	3884	3960	315	360
720	15	4521	4950	390	450
Final	18	5525	5940	516	540

lerde görülebilir. Bu davranışlarda aylık verilen besin alımı kararlarından ötürü sınımlar görülür. Karar vericiler, ayda sadece bir gün yaptıkları test sonuçlarına bağlı olarak belirli bir diyet belirleyip bir ay boyunca bu diyeti uyguladıkları için, aylık sınımların görülmesi normaldir. Örnek olarak elektrolit sektörünün grafiği Şekil 5.1'de incelenebilir. Üç senelik testin sonunda, boşaltım yapamayan böbrek hastalarında üre ve kreatinin seviyeleri beklenildiği üzere yüksek çıkarken; potasyum ve sodyumda kayda değer değişim görülmemiştir. Tablo 1'de görüldüğü üzere, KMİ ve kas proteinindeki artış beklenen değerlerin altında kalmıştır ve bu durum, hasta çocuktaki büyüme yavaşlığının göstergesi olarak değerlendirilebilir.

6. SENARYO ANALİZİ

Bu bölümde; hasta çocuğun başlangıç RBF düzeyi ve vücut ağırlığı, kan testi sıklığı, periton diyalizinin

süresi ile beslenme içerisindeki kalsitriol ve protein alımının etkileri incelenmiştir.

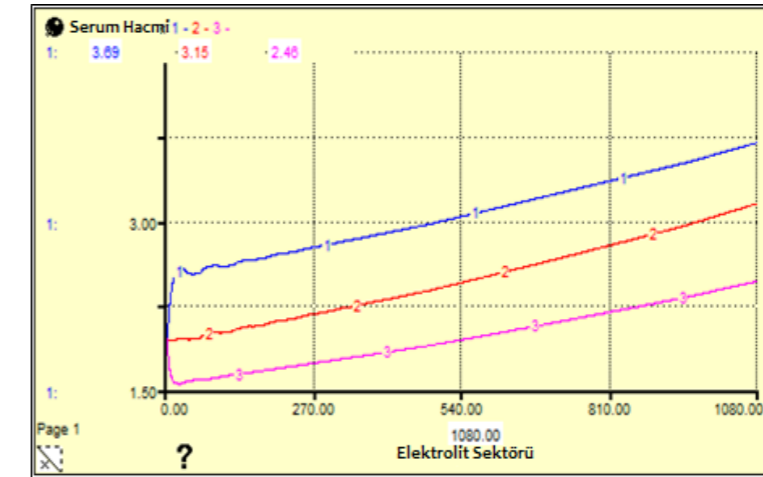
6.1 Başlangıç RBF Düzeyinin Etkisi

Tablo 2. Testlerde Kullanılan RBF Düzeyleri

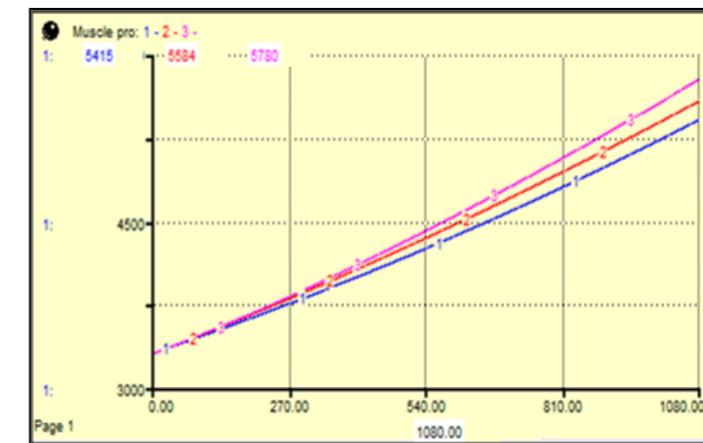
Test	Başlangıç RBF Düzeyi (ml /dk)
1	0
2	10
3	20

Angela vd. çalışmasında, anürik PD hastalarında daha olumsuz kardiyovasküler, inflamatuvar, besinsel ve metabolik profillerle birlikte yüksek mortalite oranı görüldüğünü belirtmiştir (Wang, Angela Yee-Moon vd. 2004). Bu etkiyi inceleyebilmek için yukarıdaki tabloda belirtilen farklı RBF düzeylerinde ardışık testler simüle edilmiştir.

Şekil 6.1'de görüldüğü üzere serum sıvı hacmi, su atımının RBF düşüşüyle birlikte düşmesinden ötürü,



Şekil 6.1 Farklı RBF'lerde Serum Sıvı Hacmindeki Değişim



Şekil 6.2 Farklı RBF Değerlerindeki Kas Protein Değişimi

RBF düşükken daha yüksektir. Bu sonuç, Constantin vd.nin RBF ile serum sıvı hacmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışması tarafından da doğrulanmıştır (Konings, Constantijn vd. 2003). Kalsiyum, sodyum ve fosfatın ürele atım miktarlarının kayda değer derecede olmaması sebebiyle, bunlar RBF'nin düzeyinden etkilenmezler. Bu sebeple; bunların değişimine ait grafiklere burada yer verilmemiştir. Üre konsantrasyonu, RBF düştükçe düşen ürele üre atımı da azalacağından, beklenildiği şekilde düşük RBF değerlerinde daha yüksektir. Ayrıca, zamanla düşen RBF yüzünden bütün testlerde ürenin konsantrasyonunun da zamanla arttığı görülmüştür. RBF düştükçe kas proteininin ve KMİ'nin daha düşük çıktığı gözlenmiştir ki; bu,

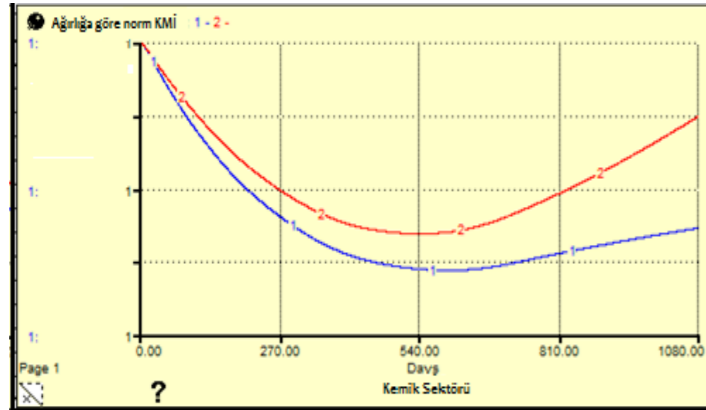
çocuğun büyüme hızının da yavaşladığı anlamına gelir. Bunun sebebi, RBF'nin düşmesi ile artan üre konsantrasyonunun protein alımını negatif şekilde etkilemesidir. Protein alımı azaldığında kas proteini de daha yavaş artar. Bu durum, büyümenin ürik hastalarda (RBF sıfırdan büyükken) anüriklere (RBF sıfır iken) göre daha iyi sağlandığını gösterir.

6.2 Başlangıç Vücut Ağırlığının Etkisi

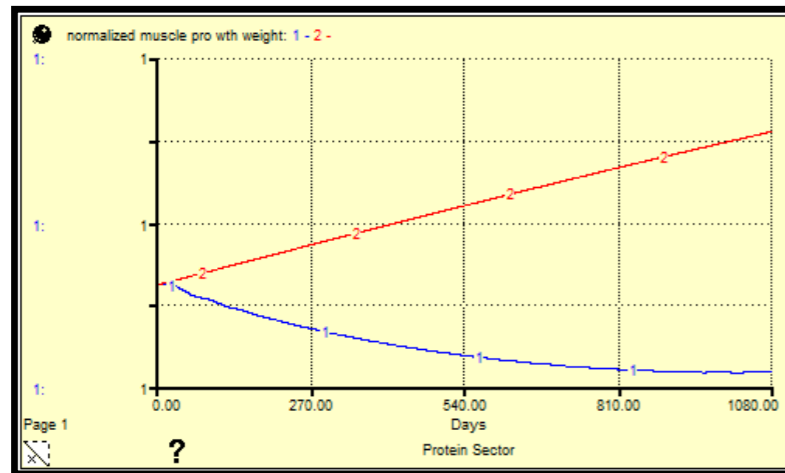
Bu analizde, test 1 ve 2'de vücut ağırlığı, sırasıyla

Tablo 3. Testlerde Kullanılan Vücut Ağırlığı Seviyeleri

Test	Başlangıç Vücut Ağırlığı
1	10 kg
2	30 kg



Şekil 6.3 Farklı Vücut Ağırlıklarında Normalize Edilmiş KMI Değerler



Şekil 6.4 Farklı Vücut Ağırlıklarında Normalize Edilmiş Kas Protein Düzeyleri

10 ve 30 kg alınmıştır. Farklı vücut ağırlıkları, farklı yaş gruplarında olan etkileri de gösterdiğinden ötürü önemlidir.

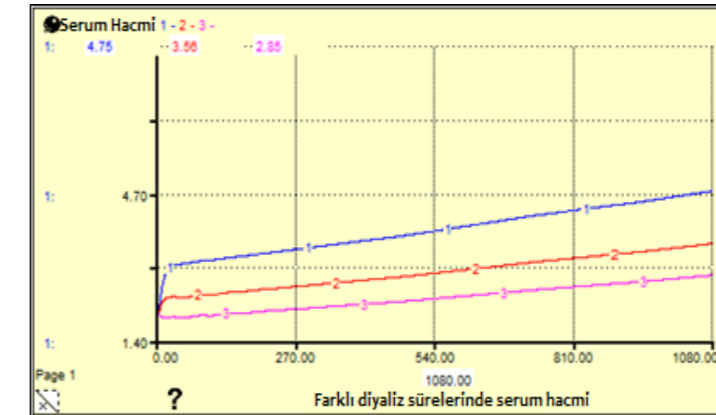
Kemik mineral içeriğinin başlangıç düzeyi, vücut ağırlığına bağlıdır. Daha doğru bir karşılaştırma yapılabilmesi için, KMI farklı vücut ağırlıklarında beklenen normal düzeylerine göre normalize edilmelidir. Aynı normalizasyon prosedürü, vücut ağırlığına bağlı olan diğer büyüme göstergesi, kas protein için de uygulanmalıdır. Şekil 6.4'te görüldüğü üzere, ikinci deneyde KMI değerleri, beklenen değerlerine daha yakındır. Bu durum, daha erken yaşta SSBH hastası olan çocuklarda büyümenin daha fazla yavaşladığını göstermektedir ki; bu sonuç, literatürdeki bilgilerle de uyumlu bir sonuçtur (Quan ve Baum 1996).

6.3 Periton Diyaliz Süresinin Etkisi

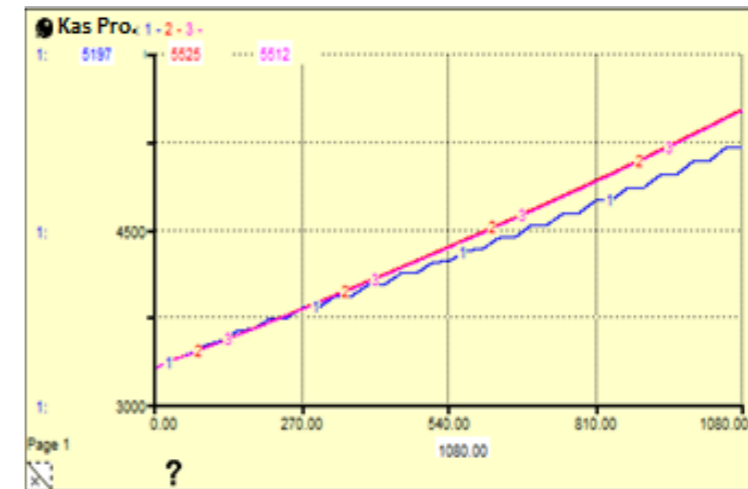
Tablo 4. Testlerde Kullanılan Diyaliz Süreleri

Test	Diyaliz Süresi (saat / gün)
1	9
2	12
3	15

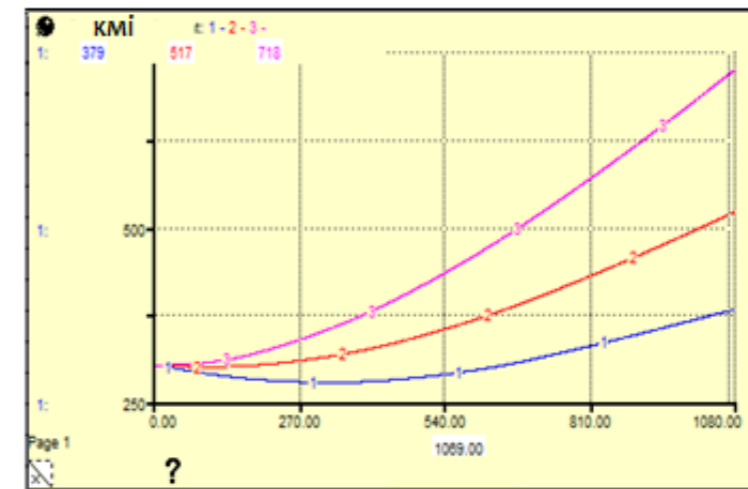
Diyaliz süresi, maddelerin diyaliz kayıp miktarlarını etkilemesinden ötürü böbrek hastaları için önemli bir faktördür. Diyaliz, günde genellikle 12 saat uygulanır. Medikal reçeteye bağlı olarak bu süre azaltılıp artırılabilir. Şekil 6.5'te görüldüğü üzere, birinci ve ikinci test arasındaki fark, ikinci ile üçüncü arasındaki kayda değer derecede fazladır. Bu durum, daha uzun



Şekil 6.5 Serum Sıvı Hacminin Farklı Diyaliz Sürelerinde Dinamiği



Şekil 6.6 Farklı Diyaliz Sürelerinde Kas Protein Dinamiği



Şekil 6.7 Farklı Diyaliz Sürelerinde KMI Dinamiği

periton diyalizi yapmanın, belli bir eşik değerinin üzerine çıktığında (ki bu modelde 12 saattir), periton diyalizinin serum hacmine olan etkisini beklenen kadar arttırmadığını kanıtlar.

Farklı testlerdeki sodyum ve potasyum konsantrasyon değerlerindeki değişim, sodyumun serum sıvısını etkilemesi ve potasyumun hücre dışına akımı sayesinde sıkı bir şekilde kontrol edilmelerinden dolayı kayda değer değildir.

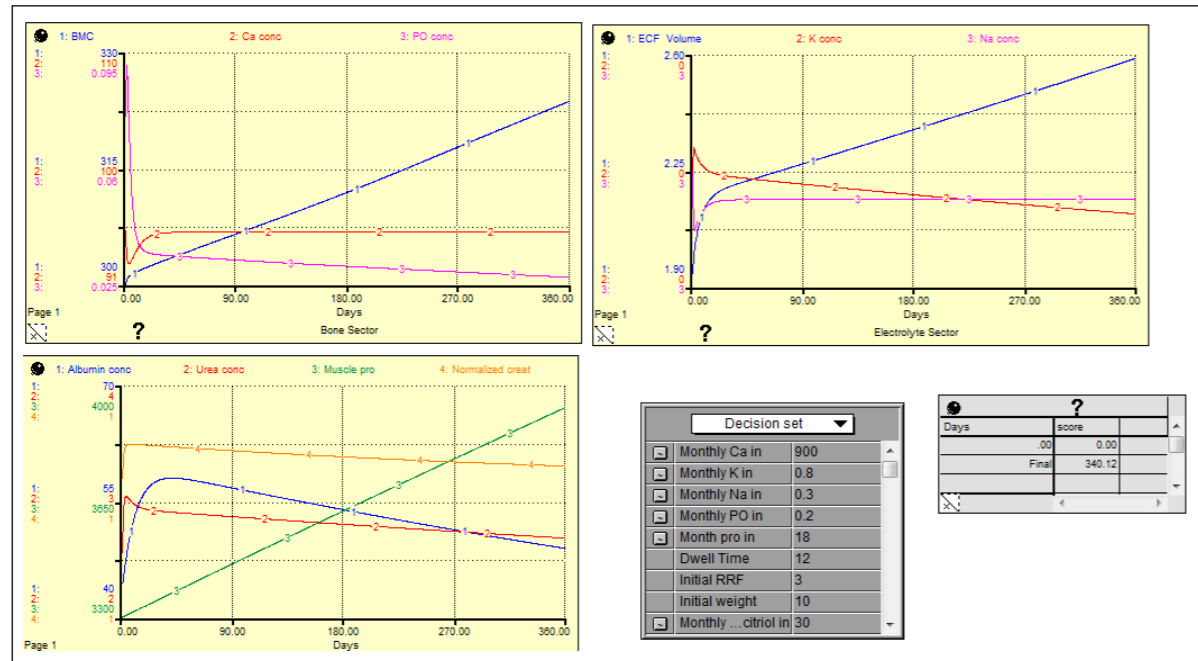
Kas proteinini incelediğimizde Şekil 6.6'da görüldüğü üzere, kas protein miktarı süre dokuz saatken daha düşüktür. Bu durum, daha kısa süre diyaliz yapmanın büyüme için daha çok yavaşlattığının göstergesi olarak alınabilir.

KMI değerleri, farklı diyaliz sürelerinden önemli ölçüde etkilenmektedir. Şekil 6.7'de görüldüğü üzere diyaliz süresi dokuz saatten uzunken, KMI daha yüksektir. Bu durum, büyümenin daha uzun diyaliz sürelerinde daha iyi sağlandığına işaret olabilir. Ancak, ikinci ve üçüncü testler arasında kayda değer bir farklılık yoktur. Ayrıca üçüncü testteki gibi kemiklerde fazla miktardaki kalsiyum birikmesi, kemiklerde ve damarlarda kalsifikasyon oluşumuna işaret eder ve bu

istenilmeyen bir durumdur. Geri bildirim mekanizması tarafından kontrol edildiklerinden dolayı, kalsiyum ve fosfatın konsantrasyonlarındaki değişim, farklı diyaliz sürelerinde kayda değer ölçüde farklı değildir. Sonuç olarak daha kısa diyaliz yapmak büyüme için olumsuz etkilerken, daha uzun diyaliz yapmanın ise büyüme için çok etkisi olduğu gözlenmemektedir.

7. OYUN TASARIMI

Modelin geçerliliği ve doğrulamasının yapılmasından sonra tasarlanan oyunun amacı, çocukları böbrek hastası olan ebeveynlere tedavi süreçlerinde yardımcı olmaktır. STELLA programlama yazılımıyla kurulan oyundaki hedef, KMI ve kas protein düzeyi ile ölçülebilen büyüme yavaşlatılmadan, Ca, Na, K, albümin, üre, normalize edilmiş kreatinin ve fosfatın kandaki değerlerinin normal aralıklarında tutulmasıdır. İki senelik zaman diliminde test edilen benzetim oyununda karar değişiklikleri ayda bir kere aşağıda görülen ara yüzde yapılmaktadır. Oyuncuya, simülasyon başlamadan önce; oyunun konsepti, maddelerin kandaki normal değerleri ve farklı vücut ağırlıklarındaki KMI ile kas proteinin düzeyi, yaşlara göre alınması gereken besin miktarları hakkında bilgiler verilmektedir.



Şekil 7.1 Oyun Değişkenleri ve Örnek Oyun Çıktısı

Oyun sırasında, oyuncudan, besin değerleri, PO bağlayıcı ve kalsitriol miktarıyla birlikte diyaliz süresi, hasta çocuğun başlangıç vücut ağırlığı ve başlangıç RBF gibi girdileri beklenir. Oyuncuya kararlarını verebilmeleri için, oyun devam ederken, oyuncunun verdiği kararlara göre ortaya çıkan konsantrasyon değerleri oyun zamanına göre ayda bir verilirken, büyüme indikatörleri olan KMI ile kas protein düzeyi ise altı ayda bir verilmektedir. İki sene boyunca konsantrasyonların, ne kadar zaman kabul edilebilir düzeylerinden dışarıda olduğu ve KMI ve kas proteininin son değerlerinin olması gereken değerlerinden ne kadar uzak olduğu hesaplanarak oyuncuya bir puan verilir. Bu puan ne kadar düşükse, oyuncu o kadar başarılı sayılır.

8. SONUÇ

Bu projede, böbrek hastası çocuklarda periton diyalizi uygulamasının büyüme ve beslenmeye etkisini inceleyen dinamik bir model kurulmuştur. Modelin, doğrudan ve dolaylı yapı testleri ile geçerliliği ve doğrulaması yapıldıktan sonra, belli durumların olası sonuçları çeşitli senaryo analizleriyle incelenmiştir. Ayrıca, çocukları SSBH hastası ebeveynlerin uygun beslenme rejimlerini araştırmalarını kolaylaştırmak amacıyla belli girdilere göre çıktı veren bir oyun tasarlanmıştır.

Özellikle büyüme süreci üzerine yoğunlaşan model, üç sektörden oluşmaktadır: Protein, Kemik ve Elektrolit sektörleri. Bu sektörlerin hepsine ait çeşitli ortak parametreler, stok ve akış değişkenleri tanımlanmıştır. Temel girdi parametreleri, başlangıç vücut ağırlığı, başlangıç RBF düzeyi ve diyaliz süresidir. Modelde çeşitli basitleştirmeler yapılsa da, geçirme ve doğrulama sırasında uygulanan uç değer testlerinde ve diğer testlerde, model gerçek hayattaki sistemle benzer davranışlar göstermiştir. Geçerleme ve doğrulama sonrasında yapılan senaryo analizleri arasında diyaliz süresi, başlangıç RBF'si, kan testi sıklığı, başlangıç vücut ağırlığı ve oral tedavilerin etkisi araştırılmıştır. Bunlara göre, daha kısa diyaliz yapmak büyüme için yavaşlatırken, kan testi sıklığı herhangi önemli bir etkiye sahip değildir. Hastalığa daha küçük yaşlarda yakalanan çocuklarda büyümedeki yavaşlığın daha fazla olacağı bulunmuştur. Ek olarak,

başlangıç RBF seviyesinin yüksek olması büyüme için olumlu etkilemektedir. Kalsitriol kullanımının düşük olması büyüme için yavaşlatırken, belli bir eşik değerinden sonra fazla derecede alınmaya devam edilmesi damar ve kemiklerde kalsifikasyona ve ani kalp krizlerine sebep olabilmektedir.

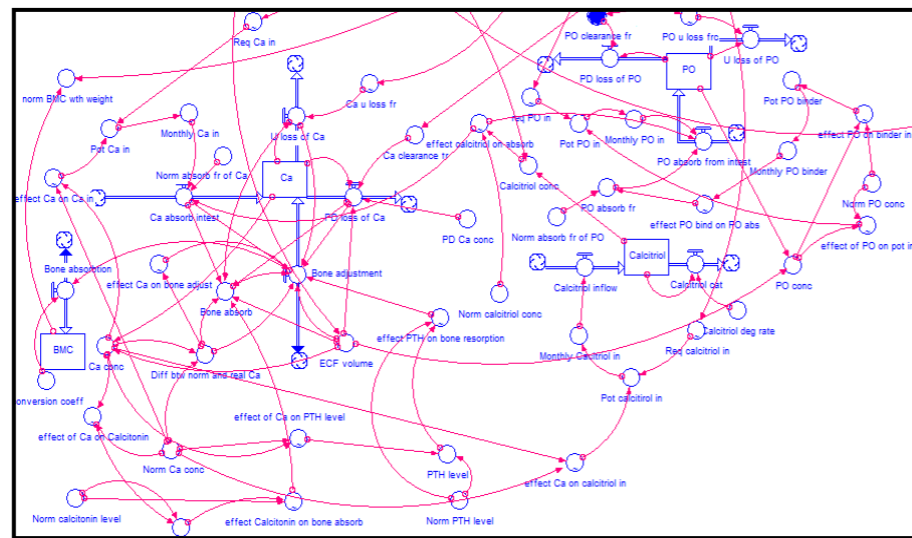
Sonuç olarak, bu çalışmada kurulan model daha fazla ayrıntı eklenerek -örnek olarak metabolik asidoz ve büyüme hormonunun etkisi gibi- geliştirilebilir. Oyundaki girdilerin maddeler bazında olması yerine daha makro ve gerçekçi besinler bazında olması da ileriki çalışmalar için yapılan öneriler arasındadır.

KAYNAKÇA

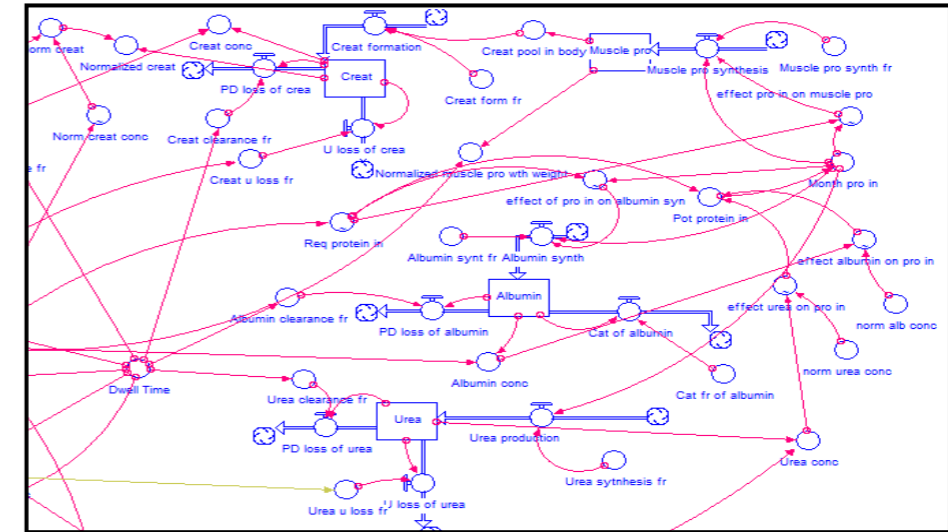
- Ahmed, J., Weisberg, L.S. 2002. "Hyperkalemia in Peritoneal Dialysis," *Seminars in Dialysis*, 14, (5), 348 – 356
- American Academy Of Pediatrics – Committee On Nutrition. 1999. "Calcium Requirements of Infants, Children, and Adolescents," *Pediatrics*, 104, (5), 1152 – 1157
- Barlas, Y. 2002. "System Dynamics: Systemic Feedback Modeling for Policy Analysis" in *Knowledge for Sustainable Development - An Insight into the Encyclopedia of Life Support Systems*, UNESCO-Eolss Publishers, Paris, Oxford, UK. pp.1131-1175.
- Brosnan, J.T., Da Silva, R. P., Brosnan, M. E. 2011. "The Metabolic Burden of Creatinine Synthesis," *Amino Acids*, 40, (5) 1325 – 1331
- Davies, Simon vd. 2009. "The Effects of Low-Sodium Peritoneal Dialysis Fluids on Blood Pressure, Thirst and Volume Status," *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24, (5) 1609 – 1617
- Don, B. R., Kaysen, G. 2010. "Serum Albumin Concentration and Chronic Kidney Disease," *US Nephrology*, 5, (1) 20 – 27
- Gao, H., Lew, S. O., Bosch, J. P. 1998. "Biochemical Parameters, Nutritional Status and Efficiency of Dialysis in CAPD and CCPD in Patients," *American Journal of Nephrology*, 19, (1) 7 – 12
- Gennari, J. F., Segal, A. S. 2002. "Hyperkalemia: An Adaptive Response in Chronic Renal Insufficiency," *Kidney International*, (62) 1 – 9
- Goldman, R., Bassett, S. H. 1954. "Phosphorus Excretion in Renal Failure," *The Journal of Clinical Investigation*, 33, (12) 1623 – 1628
- Gotch, F. A. 2002. "Kinetic Modeling of Continuous Flow Peritoneal Dialysis," *Seminars in Dialysis*, 14, (5) 378 – 383
- Guyton, A. C., Hall, J. E. 2006. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 291 – 415. Print.
- Haffner, D. 2000. "Effect of Growth Hormone Treatment On The Adult Height Of Children With Chronic Renal Failure," *The New England Journal of Medicine*, 343: 923 – 930
- Homer, J. B., Hirsch, G.B. 2000. "System Dynamics Modelling for Public Health: Background and Opportunities," *American Journal of Public Health*, 96, (3) 452 – 458. Web. 28 February 2012. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>>
- Hornum, Ib. 2011. "The Disturbance of Calcium Metabolism in Chronic Renal Failure," *ERA-EDTA Proceedings*, (5) 63

15. Hsu, C. H. 2000. "We Have Mismanaged Calcium and Phosphate in Renal Failure," University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI,
16. Kalantar – Zadeh, K. 2008. "Clinical Outcomes of Hypocalcemia in Chronic Kidney Disease," US Nephrology, 3, (2)19 – 23
17. Kaysen, G. A. vd. 1995. "Mechanisms of Hypoalbuminemia in Hemodialysis Patients," Kidney International, (48) 510 – 516
18. Kaysen, G. A. vd. 2002. "Relationships among Inflammation Nutrition And Physiologic Mechanisms Establishing Albumin Levels in Hemodialysis Patients," Kidney International, (61) 2240 – 2249
19. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update. American Journal of Kidney Disease, Vol. 53, 3: Supply 2 (March, 2009). Elsevier. Web. 10 April 2012.
20. Konings, Constantijn, J.A.M., vd. 2003. "Fluid Status in CAPD Patients is related to Peritoneal Transport and Residual Renal Function: Evidence from a Longitudinal Study," Nephrology Dialysis Transplantation, 18, (4)797 – 803
21. Krediet, Raymond, T., vd. 1998. "Augmenting Solute Clearance in Peritoneal Dialysis," Kidney International, (54) 2218 – 2225
22. Lilova, M. 2005. "Hypertension in Children with Chronic Renal Failure," The Turkish Journal of Pediatrics, 47, 28 – 31 (2005).
23. Lopez-Menchero, R. 1999. "Importance of Residual Renal Function in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: Its Influence on Different Parameters of Renal Replacement Treatment," Nephron, 83, (3) 219 – 225
24. Moist, L. M. vd. 2000. "Predictors of Loss of Residual Renal Function among New Dialysis Patients," Journal of the American Society of Nephrology, 11, (3) 556 – 564
25. Montini, G. vd. 2002. "Middle Molecule and Small Protein Removal in Children on Peritoneal Dialysis." Kidney International, (61) 1153 – 1159
26. Ortega, O. vd. 2001. "Peritoneal Sodium Mass Removal in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Automated Peritoneal Dialysis: Influence on Blood Pressure Control," American Journal of Nephrology, 21, (3) 189 – 193
27. Quan, A., Baum, M. 1996. "Protein Losses in Children on Continuous Cycler Peritoneal Dialysis," Pediatric Nephrology, 10, (6) 728 – 731
28. Razaque, M.S. vd. 2005. "FGF-23, Vitamin D and Calcification: The Unholy Triad," Nephrology Dialysis Transplantation, 20, (10) 2032 – 2035
29. Schmitt, C. P. vd. 2003. "Growth in Children with Chronic Renal Failure on Intermittent versus Daily Calcitriol," Pediatric Nephrology, 18, (5) 440-444.
30. Simonsen, O. vd. 2003. "Mass Transfer of Calcium across the Peritoneum at Three Different Peritoneal Dialysis Fluid Ca2 and Glucose Concentrations," Kidney International, (64) 208–215
31. Smit, W. vd. 2000. "A Comparison Between 1.36% And 3.86% Glucose Dialysis Solution for the Assessment of Peritoneal Membrane Function," Peritoneal Dialysis International, 20,(6) 734 – 741
32. Sterman, J. 2000. Business Dynamics. Systems Thinking and Modeling for a Complex World. McGraw-Hill, U.S.A.
33. Webber, C. E., Barr, R. D. 2011. "Age- and Gender-Dependent Values of Skeletal Muscle Mass in Healthy Children and Adolescents," Journal of Cachexia Sarcopenia Muscle, 3, (1) 25 – 29
34. Werynski, A. Waniewski, J. Lindholm, B. 2000. "Kinetic Modelling of Fluid and Solute Transport in Peritoneal Dialysis," Frontiers of Medical and Biological Engineering, 10, (2) 105 – 115
35. Wang, Angela Yee-Moon vd. 2004. "Important Differentiation of Factors That Predict Outcome in Peritoneal Dialysis Patients with Different Degrees of Residual Renal Function," Nephrology Dialysis Transplantation, 20, (2) 396 – 403
36. "CKD Stages." The Renal Association. Web. 5 March 2012. <http://www.renal.org/whatwedo/InformationResources/CKDeGUIDE/CKDstages.aspx>

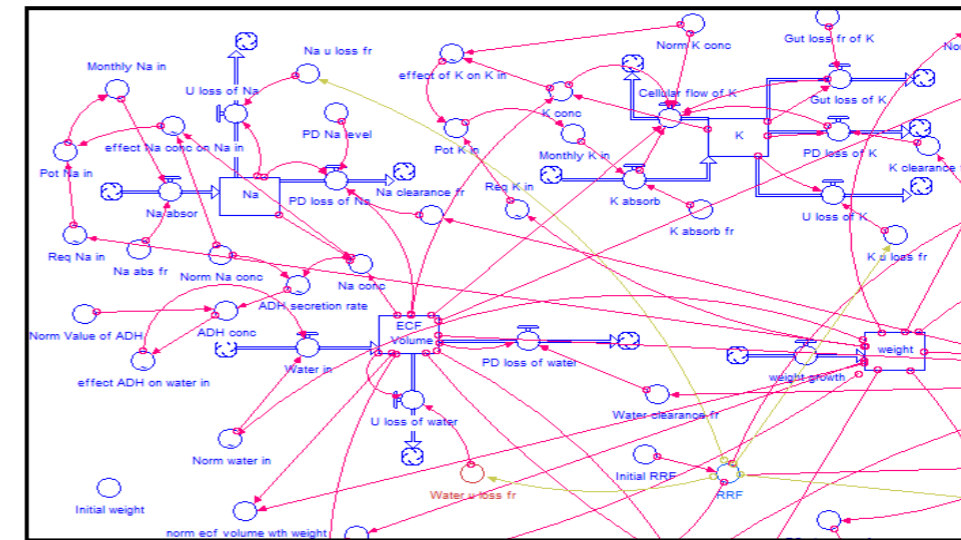
Ek 1. Model Diyagramının Stella Programındaki Görünümü



Şekil 1. Kemik Sektörünün Stok Akış Diyagramı



Şekil 2. Protein Sektörünün Stok Akış Diyagramı



Şekil 3. Elektrolit Sektörünün Stok Akış Diyagramı