

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

T1016 / 1-1

**SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZ  
PERİTONİTLİ HASTALARDA İNTRAPERİTONEAL  
İMMUNGLOBULİN KULLANIMININ TEDAVİDEKİ  
ETKİNLİĞİ**

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Erkan ÇOBAN**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr. Fevzi ERSOY**

*"Kaynakça gösterilerek Tezinden yararlanılabilir"*

**Antalya - 1997**

## **TEŐEKKÜR**

Tezimin hazırlanması sırasında, bana çalışma olanağı sağlayan ve bizlere her konuda bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli hocam Sayın Prof Dr Gülşen Yakupođlu'na teőekkür ve saygılarımı sunarım

Ayrıca, tez çalışmamın her aşamasında bana bilgileriyle ışık tutan Sayın Doç Dr Fevzi Ersoy'a, büyük bir özveriyle tezimin istatistik çalışmasını yapan Sayın Yar. Doç Dr M Kemal Balcı'ya ve yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Uzm Dr Muzaffer Sapan ve hemşire Sadife Özcan'a teőekkürü bir borç bilirim

Dr Erkan Çoban  
1997, ANTALYA

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa No</b>
GİRİŞ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	3-21
HASTALAR VE METOD	22 - 23
BULGULAR	24 - 38
TARTIŞMA	39- 46
SONUÇLAR	47
ÖZET	48
KAYNAKLAR	49-56

## GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD), 1978 yılında Popovich ve arkadaşları tarafından yeni bir metod olarak tıp dünyasına sunulmuştur (1). SAPD tedavisinde periton diyalizine 24 saat boyunca devam edilmekte ve diyalizat genellikle günde 4 kez periton boşluğuna infüze edilmektedir (2). Günümüze kadar "standart" kateter sistemlerinden "disconnect" kateter sistemlerine geçiş olmasına ve daha etkin antimikrobiyal ajanların keşfine rağmen SAPD peritoniti halen sık rastlanan ve önemli bir SAPD tedavi komplikasyonudur. Özellikle rekürren peritonitli SAPD hastalarının (tüm SAPD peritoniti olgularının %15-25'i) tedavisinde halen güçlüklerle karşılaşılmaktadır. 1990 Amerikan SAPD Ulusal Enstitü Yıllığına göre peritonit sıklığı yılda 1.4 atak olarak belirtilmektedir (3).

Bazı SAPD hastalarında diyalizatta canlı mikroorganizma gösterilmesine rağmen (tüm diyalizatların %7'si), klinik olarak peritonit oluşmaması, aynı asepsi koşulları sağlanmasına karşın bazı hastalarda daha sık peritonit olduğunun saptanması, SAPD hastalarında peritonit gelişmesinde immun mekanizmaların oldukça önemli rol oynadığını düşündürmektedir (3,4,5).

SAPD yapılan hastalarda immun sistemde bozukluk olduğu ve bunun peritonitle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (6,7). Normal peritonla kıyaslandığında, kronik olarak diyaliz amacıyla kullanılan periton boşluğu, kontamine edici mikroorganizmaların lenfatik yolla temizlenmesinin yetersiz olması ve antikor, kompleman (C) ve lökosit

düzelelerinin kritik seviyeye düşmesi nedeniyle, bağışıklık açısından zayıf bir bölge olarak kabul edilir (4). Oponizasyonda çok önemli olan  $C_3$  ve immunglobulin (Ig) G konsantrasyonları SAPD yapılan hastaların periton sıvısında, normal periton sıvısındaki çok altındaki düzeylere düşmektedir (8,9). Plazma ve periton Ig konsantrasyonları ile peritonit sıklığı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (4,10). SAPD peritonitinin immunolojik yönleriyle ilgili yapılan çalışmalar SAPD hastalarında oponizasyon (4,5,7,8,9,10) fagositoz (4,5,8) ve kemotaksiste (4,6) azalma olduğunu göstermektedir. İn vitro oponizasyonu artırıcı çalışmalar özellikle diyalizat hücre fagositozunun da buna bağlı olarak arttığı sonucunu ortaya çıkarmıştır (11,12,13,14). Bu nedenle immunoterapi ve immuno profeksi SAPD peritonitinin engellenmesi ve tedavisinde üzerinde önemle durulan konular haline gelmiştir. İntraperitoneal Ig uygulaması ile oponizasyonun arttığı (15) peritonit sıklığının azaldığı (16,17) kısıtlı çalışmalar ile gösterilmiştir. İntraperitoneal Ig uygulamasının etkilerinin iyi bilinmemesi ve bu konuda çalışmaların az sayıda olması nedeniyle peritonitten korunma ve/veya tedavisinde Ig kullanımı henüz tartışmalıdır.

Klinik kontrollü çalışmamızda SAPD peritonitli hastalarda standart antimikrobiyal tedaviye ek olarak verilen intraperitoneal Ig tedavisinin, tedavideki etkinliği araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tedavisinde SAPD ve değişik otomatize periton diyalizi türleri kabul gören tedavi yaklaşımlarıdır (3,4). SAPD'de en önemli morbidite sebebi peritonittir. US 1989 Ulusal Bildirgesine göre peritonit insidansı 1.4 peritonit epizodu/yıl'dır (4). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi SAPD Polikliniği'nde izlenen hastalarda ise peritonit oranı 34 hasta ayında birdir (1997, yayınlanmamış veri, Doç.Dr. F.Ersoy).

SAPD peritoniti için rapor edilen risk faktörleri diabetes mellitus, yaş (40 yaşından küçük olma) ve ırk (zenci)'tir (4).

### SAPD YAPILAN HASTALARDA PERİTONİT

Peritonit tanısında klinik bulgular karın ağrısı, ateş ve peritondan geri alınan sıvının bulanık olmasıdır. Diyalizattaki hücre sayısının  $> 100/\text{ml}$  olması ve bu hücrelerin %50'den fazlasının nötrofil olması beklenir, tanı için bu bulgulardan en az ikisi olmalıdır. Peritonit yapan etkenin üretilmesine çalışılmalıdır. Kültürde etken üretilmesi için kültürler ilk torbadan steril koşullarda alınmalı, fazla miktarda sıvı çöktürüldükten sonra dipte kalan kısımdan ekim yapılmalıdır. Peritonite neden olan mikroorganizma türlerinin dağılımı farklı diyaliz ünitelerinde, hatta dünyanın değişik bölgelerinde bile çok benzerdir. Sıklık sırasına göre *Stafilokokus epidermis* %30-40, *Stafilokokus aureus* %10-20, *enterobakterler* %10-20, *pseudomonas* %7-10,  $\beta$  hemolitik streptokok %3-10, *fungus* ve *mayalar* %1-3, *difteroidler* %1-3, *mikobakteriler* %1-2, *laktobasiller* %1-2, kültür negatif peritonit %5-30 olarak bildirilmiştir (18).

Peritonit tedavisinin ilk prensibi, karın ağrısı ve bulanık diyalizat gözlendiğinde, antibiyotiksiz ve hızlı şekilde 3-4 değişim yapıp, en muhtemel organizmalar için hemen antibiyotik tedavisine başlanmasıdır. SAPD peritonit tedavisi için değişik antibiyotikler kullanılmakta olup tek rejim söz konusu değildir. Antibiyotik tedavisi devamlı veya aralıklı şekilde yapılabilir. Her değişim torbasına uygun dozda antibiyotik konmasını içeriyorsa sürekli tedavi veya antibiyotiğin yarılanma ömrüne göre değişen aralıklarla (Örneğin vankomisin için bu süre bir haftadır) antibiyotik konmasını içeriyorsa aralıklı tedavi diye adlandırılır. Başlangıçta gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara yönelik başlanan antibiyotik tedavisi kültür ve hassasiyet sonuçlarına göre 2-3. günde yeniden gözden geçirilir. Dördüncü günde hastanın durumu klinik olarak düzelmemişse veya hücre sayısı azalmamışsa diyalizat yeniden kültüre gönderilmeli ve antibiyotik tedavisinde değişiklik ve/veya cerrahi girişim düşünülmelidir. Kültürler sürekli pozitifse ve tedaviye yanıt yoksa kateter çıkarılır. Kateter çıkarıldıktan sonra antibiyotik tedavisine 5-7 gün devam edilir.

1996 yılında SAPD peritonitin ampirik tedavisinde vankomisin ilk seçilecek antibiyotik olarak önerilmiştir (19). Ancak vankomisine dirençli enterokokların bulunması (20), vankomisine bağlı "Eosinofilik peritonit" vakalarının artması (21) ve bu antibiyotiğin aminoglikozidlerle kombinasyonunda ototoksisite riskinin artması nedeniyle vankomisinin bu geniş ampirik kullanımının tekrar değerlendirilmesi gereği ortaya çıkmış ve alternatif ampirik antibiyotik tedavi rejimleri denenmeye başlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda Ampisilin-Sulbaktam (A/S) ve Aminoglikozid (AG) kombinasyonu uygulanmaya başlanmış ve SAPD peritonit tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır. Bu kombinasyon, geniş

spektrumlu, düşük toksisiteli, *E. Coli*, *proteus*, *S. Aureus*, bazı *streptokok* ve *enterokok* suşları gibi B- laktamaz üreten pekçok bakteriye karşı yüksek aktivite göstermesi nedeniyle oldukça avantajlıdır (22). Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda standart tedavi olarak A/S+AG kombinasyonu kullanılmıştır.

### **PERİTON DİALİZİNDE ORTAYA ÇIKAN SAVUNMA BOZUKLUKLARI ÜREMİDE GENEL SAVUNMA SİSTEMİ BOZUKLUKLARI**

Akut ve kronik böbrek yetmezliğinde immun sistemde bozukluklar olduğu insanda ve deneysel modellerde gösterilmiştir. Bu bozukluklar, metabolik ve toksik değişiklikler, beslenme bozukluğu, vitamin eksikliği, çinko eksikliği, fosfat eksikliği, kullanılan ilaçlar, diyaliz membranları, böbrek yetmezliğinin nedeni ve süresi ile ilişkili faktörler olarak özetlenebilir. Üremide humoral ve hücrel immünitede bozukluklar şunlardır (23):

Humoral immünitede bozukluklar: Lenfoid germinal merkezlerin atrofisi, tifoid O ve H aglütininelere yanıtta azalma, bovin serum albüminine birincil yanıtta azalma, anormal Arthus reaksiyonu, deri reaksiyonlarında baskılanma, hepatit B ve influenza aşılara antikor yanıtında azalma, Ig ve kompleman seviyelerinde değişken azalma olmasıdır ( C3 azalır, C3 yıkım ürünü C3d artar, C4 normal ).

Hücrel İmmünitede bozukluklar: Timik atrofi, lenfoid atrofi, lenfopeni, CD4 (T helper)'de azalma, CD8 (T supresor)'de artma, miks lökosit kültür reaksiyonunda baskılanma, mitojenin neden olduğu blastogeneziste baskılanma, deri ve renal allograft yaşamının uzaması, lokalize graft versus reaksiyonunun baskılanması, makrofaj migrasyon inhibitör faktör sentezinde baskılanma, koyun eritrositlerinin rozet formasyonunda antilenfositik globulin inhibisyonunda azalma, T lenfosit



supresor aktivitesinde artma, antikor bağımlı sitotoksitede azalma olmasıdır. Bu bozuklukların klinik anlamı tam bilinmemekle beraber üremik hastalarda genel özellikler şunlardır:

1. Aşıya yanıtın yetersiz olması hepatit B ve influenza gibi bazı önlenebilir hastalıklar açısından önemlidir.
2. Tüberküloz gibi bazı hastalıklar daha kolay ortaya çıkar.
3. PPD testi gibi hücresele immun yanıtı dayanan diagnostik testlere yanıt bozulmuştur.
4. Organ allograftına erken kabul edilmede kolaylıklar saptanmıştır.
5. SLE gibi multisistem hastalıkların klinik aktivite işaretlerinin giderek kaybolmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir.
6. Malignite riskinde artış olur.

Yeterli diyaliz tedavisi ile humoral immun yanıt düzelebilir; ancak bazı antijenlere antikor yanıtının düzelmemesi diyalize edilemeyen faktörler olduğunu düşündürmüştür. Diyaliz tedavisi özellikle lenfosit fonksiyonunda baskılanmayı azaltabilir. Ancak tamamen düzeltmez. Periton diyalizinin, bu baskılayıcı faktörlerin uzaklaştırılmasında hemodiyalizden daha etkin olduğu bildirilmiştir.

### **PERİTON SAVUNMA SİSTEMLERİ**

Birinci nesil bağlantı sistemleri kullanan SAPD hastalarında iki yıla varan süreli izlemlerde peritonite rastlanmamış olması ve en az iki çalışmada klinik olarak peritoniti olmayan SAPD hastalarının diyalizatlarının %7'sinde üreme olması, aktif olarak immunolojik yoldan görev yapan bir periton savunma sisteminin var olduğu fikrini doğurmuştur (4).

İlk olarak 1983 yılında Verbrugh ve arkadaşları tarafından tanımlanan diyalizat opsonik aktivitesi ve lökosit içeriği, zamanla "konakçı ilk savunma sistemi" kavramını oluşturmuş, bu kavramda esas önem opsonofagositik sisteme verilmiştir (6).

Periton patojenlerle esas olarak 3 yolla başeder:

1. Serbest ve fagosite edilmiş mikroorganizmaların lenfatikler yolu ile uzaklaştırılması,
2. Fibrin ile hapsedilme ve yapışıklık oluşturulması,
3. Periton sıvısının antibakteriyel öğeleri; esas olarak fagositler ve opsoninler (4).

#### Mikropların hapsedilmesi ve uzaklaştırılması

Bakteriyel olmayan serosit ve SAPD peritonitinde enflamatuvar cevap olarak fibrin üretimi (fibrojenez) makroskopik olarak enfekte diyalizatta göz ile, mikroskopik olarak periton biyopsisinin elektron mikroskobu ile incelenmesiyle görülebilir (24).

Diyalizatta fibrinojen, tromboplastin ve pıhtılaşma proteinlerinin dilüe olmasına rağmen yukarıda bahsedilen bulgular, periton diyalizinde kontamine eden mikroorganizmaların fibrinle hapsedilmesinin konakçı ilk savunma sisteminde rol oynadığını düşündürmektedir.

SAPD'de lenfatik uzaklaştırımın, total periton hacminin en fazla % 5-10 kadarının lenfatikler aracılığı ile emilebilmesi nedeniyle, önemli bir rolünün olduğu düşünülmemektedir (4).

SAPD'de diğer bir mikroorganizma uzaklaştırım yolu da diyalizat drenajıdır (25).

### Opsonizasyon, fagositoz ve hücre içi öldürme

Periton diyalizinde konakçı ilk savunma sisteminde şu elemanlar bulunmaktadır:

1. Bakterilerin IgG, C<sub>3</sub>, fibronektin ile opsonizasyonu,
2. LTB<sub>4</sub> ve C<sub>5a</sub> gibi kemotaktik faktörlerin oluşması ve makrofajların bakteriyel hasarın olduğu yere göçü,
3. Reseptöre bağımlı olarak tutunmanın gerçekleşmesi ve fagositoz,
4. Oksidatif ve oksidatif olmayan yollarla hücre içi öldürmenin gerçekleşmesi (4).

### Opsonizasyon

IgG, normal periton sıvısında ve SAPD diyalizatında bulunan primer immunglobulindir. Normal periton sıvısı IgG düzeyleri, plazma için bildirilen değerlere benzerdir (ort. 1250 mg/dl). SAPD diyalizatında ise dilüsyon nedeniyle 2-50 mg/dl civarında bulunur. IgG, değişik opsonik ve kompleman bağlayıcı özelliklere sahip 4 alt gruptan oluşur (IgG<sub>1</sub>'den IgG<sub>4</sub>'e kadar). Bu gruplar arasındaki bir dengesizlikte peritonit insidansı arasında bir ilişki gösterilememiştir (26). SAPD diyalizatında normal periton sıvısı ve plazmaya göre oldukça az miktarda C<sub>3</sub> bulunur (80 mg/dl'ye karşın 1-3 mg/dl). Fibronektin de SAPD hastalarında plazmaya göre oldukça seyrelmiştir (245 µg/ml'ye karşı 1-5 µg/ml) (4,9).

Periton opsoninleri ve peritonit ilişkisi ile ilgili olarak çeşitli gruplar, periton diyalizatının normal periton sıvısı veya %100 serum ile karşılaştırıldığında, çok daha düşük opsonik aktivite içerdiğini göstermişlerdir (6,27,28). Genelde üzerinde görüş birliğine varılmış bir konu da diyalizat opsonin konsantrasyonu ile peritonit sıklığı arasında ters bir ilişki olduğudur, ancak bu konuda tam bir görüş birliği olduğunu

söylemek mümkün değildir; Keane 1984'de opsonik aktiviteyi ve IgG'yi, Steen 1986'da opsonik aktiviteyi, Lamperi 1986'da yine opsonik aktiviteyi, Goldstein 1986'da fibronektini, Coles 1987'de opsonik aktiviteyi, IgG ve C<sub>4</sub>'ü, McGregor 1987'de opsonik aktiviteyi, Bennett Jones 1987'de IgG'yi, Olivas 1990'da yine IgG'yi, Kuroda 1992'de IgG, IgM, IgA, C<sub>3</sub>'ü peritonitle ilişkili bulurken, Steen 1986'da IgG ve C<sub>3</sub>'ü, Goodship 1986'da IgG'yi, Khan 1987'de fibronektini, Zemel 1990'da IgG'yi, De Vecchi 1990'da gene IgG'yi, Gordon 1990'da opsonik aktiviteyi, Nagano 1992'de IgG'yi peritonitle ilişkisiz bulmuşlardır (4). Bu karışıklığın muhtemel birtakım sebepleri mevcuttur:

1. IgG - total opsonik aktivite: Coles ve arkadaşları düşük IgG düzeyine rağmen peritonit geçirmeyen bir grup hasta tanımlamışlardır (29). Bu da tek başına IgG düzeyinin peritonit riskini göstermek açısından çok anlamlı olmadığını düşündürmüştür. Fibronektin, C<sub>3b</sub>, C<sub>3bi</sub> gibi diğer opsoninler (özellikle fibronektin hem doğrudan bir opsonin olarak görev görmekte, hem de F<sub>c</sub> ve C<sub>3b</sub> reseptörleri aracılığı ile olan fagositozu arttırmaktadır) verimli bir mikrobik opsonizasyon için gereklidir. IgG ve C<sub>3</sub> seviyelerinin beraberce düşük olduğu olgularda peritonit riski en yüksektir (28).

2. Non- opsonik fagositoz: *S. aureus*, *E. Coli*, *Pseudomonas aeriginosa* gibi bazı mikropların fagositozu için opsonizasyona gerek olmayabilir, bu hücre duvarı proteinleri ve makrofaj yüzeyindeki IgG molekülleri (sitofilik IgG) (6) veya Tip 1 fimbrialardaki lektin, makrofaj yüzeyindeki nannosyl/fucosyl reseptörleri etkileşimi (lektinofagositoz) aracılığı ile olabilir (30).

### Periton makrofajları

Enfekte olmayan SAPD hastalarında diyalizat 1-3 litre olup, toplam hücre içeriği  $1-45 \times 10^6$ 'dır (8). Zamanla SAPD'de hücre verimi düşmekle birlikte, diyalizat hücre verimi veya diyalizat hücre diferansiyelleri ile peritonit riski arasında ilişki gösterilememiştir. SAPD diyalizatında %20-95 makrofaj, %2-84 lenfosit, %0-27 nötrofil bulunmaktadır (8). Yapılan çalışmalarda diyalizat lökosit içeriğinin peritonitin önlenmesiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (31).

SAPD süresince günde  $3-4 \times 10^7$  peritoneal makrofajın diyalizatla kaybolduğu tahmin edilmektedir. Bu devamlı makrofaj kaybının kemik iliğini uyardığı düşünülmüştür. Bunu ispatlamak için diyalizat makrofajlarının kemotaktik cevaplarının, hücre yüzey reseptörlerinin ve antijenlerinin dağılımının immatür hücrelerin özelliklerine benzediği gösterilmiştir. Bunun yanında SAPD peritoneal makrofajlarının aktifleşmiş hücre özellikleri gösterdiği de gösterilmiştir (32). Makrofajlarının in vitro fagositoz ve bakterisidal yetenekleri tüm SAPD hastalarında veya yüksek peritonit indeksli (high peritonitis index ; HPI= son 1 yılda 2 veya daha fazla peritonit atağı geçirenler) ve düşük peritonit indeksli (low peritonitis index ; LPI= son 1 yılda 1 kez peritonit atağı geçirenler veya peritonit atağı geçirmeyenler) SAPD hastalarında incelenmiş ve birbirleriyle oldukça çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yukarıdaki parametrelerin arttığını ve azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Lamperi ve ark. (33), McGregor ve ark. (34), Betjes ve ark. (35) HPI ve LPI gruplarında periton makrofajlarının fagositik kapasiteleri arasında fark bulamazken, Carozzi ve ark. HPI grubunda makrofajların fagositoz yeteneğinin azaldığını öne sürmüşlerdir (36). Diyalizin birinci

yılından sonra peritoneal makrofajların fagositik ve bakterisidal kapasiteleri azalma eğilimindedir (37).

Tüm SAPD hastalarını inceleyen çalışmalar diyalizat fagositlerinin genel olarak aktive olduklarını öne sürmüşlerdir (38,39). Verburgh ve ark. (6) SAPD hastalarında normal bakterisidal kapasitede azalma saptamışlardır. Lamperi ve ark. ve Lin ve ark. HPI grubunda periton makrofajların bakterisidal kapasitesinin LPI grubuna göre azaldığını, tersine Mc Gregor ve ark., peritonit insidansı ile bakterisidal kapasite arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir, ancak bir grup HPI hastada makrofajların fagositoz ve öldürme fonksiyonlarında azalma saptamışlardır (34,36). Yukarıda adı geçen tüm çalışmalarda neden-sonuç ayırımı yapılması mümkün olmamıştır.

#### Lenfosit bağımlı makrofaj aktivasyonu

Makrofajların aktive olması ile mikrobisidal aktivite de artar; bu aktivite T-lenfosit veya NK hücresi kaynaklı-interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) aracılığı ile olur. Lamperi ve Carozzi rekürren peritonitli hastalarda periton makrofaj ve T-lenfosit fonksiyonlarında bir azalma saptamışlardır; bakteriyel stimülasyon sonrasında periton makrofajlarından IL-1 $\beta$  salınımının azalması, PGE<sub>2</sub> salınımının artmasına, bu da periton lenfositlerinin daha az miktarda IFN- $\gamma$  salgılamasına neden olur (4,33).

T lenfosit kökenli IL-4, diyalizat makrofajlarının IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> salınımını azaltır, yani makrofaj aktivasyonunun negatif regülasyonunda görev yapmaktadır (40).

### Kemotaksis, transmigrasyon ve yüzey fagositoz

Yapılan çalışmalar HPI grubundaki hastalardaki periton makrofajlarının kemotaksis yeteneklerinin LPI grubundan daha fazla olduğunu göstermiştir (31,35).

Diyalizattaki hücre sayısının azlığı bakteri proliferasyonunu durdurmakta yetersiz kalmakta, periton membranındaki CD14 (+) hücreler (submezotel makrofajlar) diyalizat içine geçmektedirler (41).

### Peritonda konakçı ilk savunma sisteminde nötrofilin rolü

Diyalizattaki düşük sayıları nedeniyle nötrofillerin ilk savunma sistemindeki rollerini saptamak güçtür. SAPD peritoniti öncesinde diyalizatta nötrofil sayılarında geçici artışlar saptanmaktadır ve bunun mikrop kolonizasyonuna bağlı hızlı bir kemotaktik cevabın sonucu olduğu düşünülmektedir (4).

### Makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarını etkileyen periton diyalizat faktörleri

Enfekte olmamış hastalarda, diyalizatta mononükleer ve granülosit hücre inhibitörleri çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir, bu maddelerin klinik önemi ve peritonite yatkınlıkla ilişkili olup olmadıkları halen bilinmemektedir. Granülosit inhibe edici peptid (granulocyte inhibitory peptide; GIP-I) ve GIP II ve henüz isimlendirilememiş çeşitli moleküller bu grupta sayılabilir (42).

## **PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA KONAKÇI SAVUNMASINI GÜÇLENDİRMEYE YÖNELİK TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR**

### Opsonizasyon

Bu açıdan intraperitoneal IgG ve stafilokokkal aşı kullanımı denenmiştir. İntraperitoneal Ig tedavisinin potansiyel faydalarının değerlendirildiği üç çalışma vardır. Keane ve arkadaşları erişkinlerde yaptıkları çalışmada günlük 250 mg Ig

uygulanması ile opsonizasyonu arttırdıklarını bildirmişlerdir (15). Lamperi ve arkadaşları peritonitten korunmada intraperitoneal Ig uygulamasının etkili olduğunu göstermişlerdir ve 3 haftada bir 12 gram gibi yüksek bir dozla, peritonit oranını 6.2 hasta ayında birden, 21.6 hasta ayında bire azalttıklarını bildirmişlerdir (43).

Ersoy ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da antibiyotik tedavisine dirençli SAPD peritonitli 5 hastaya antibiyotik tedavisi değiştirilmeden; ek olarak intraperitoneal immunglobulin verilmiş ve 48 saat içinde peritonitin kaybolduğu görülmüştür (17).

*S. aureus* aşısı ile yapılan ilk çalışmalarda belirgin antikor yanıtı oluşturulamamasına ve klinik olarak peritonit engellenemiyor görünmesine rağmen, yeni jenerasyon aşılarla yeterli antikor yanıtları oluşturulabilmekte ve bu yönde klinik çalışmalar devam etmektedir (4).

#### Hücrel immunomodülasyon

Rekombinant IFN $\alpha$  ve 1,25 dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'ün intraperitoneal kullanımıyla peritonit insidansında azalma olabileceğini gösterir çalışmalar mevcuttur, ancak klinik olarak bu açıdan IFN $\alpha$  etkili bulunurken, 1,25 dihidroksivitamin D<sub>3</sub> etkisiz bulunmuştur. Özellikle vitamin D<sub>3</sub>'ün kemotaksisi azalttığı gösterilmiştir (4,44,45).

#### Solüsyon biyokompatibilitesi

Diyaliz sıvısındaki kalsiyumun (Ca) peritoneal konak savunmasındaki rolü konusundaki sonuçlar çelişkilidir. Hutchinson ve arkadaşları 1,25 mmol/l Ca ve 1.75 mmol/l Ca içeren diyaliz sıvılarının peritoneal makrofaj fonksiyonları üzerine olan etkilerini incelemişler ve 1.25 mmol/l Ca'un konak savunmasını daha çok suprese ettiğini bulmuşlardır. Bütün peritonitler gözönüne alındığında iki solüsyon arasında fark bulunamamıştır (46).



Ozmotik ajan olarak glukoz yerine gliserol kullanılan solüsyonların in vitro olarak makrofaj fagositozunu azaltmasına rağmen peritonit sıklığı üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (47).

### Beslenme ve peritonit

Hemodiyaliz hastalarında beslenmenin morbidite ve mortalite üzerine etkisi gösterilmiştir. Ancak bu durum periton diyalizi hastalarında tam olarak anlaşılammıştır. Hipoalbüminemili hastalarda peritonitin sık olduğu gösterilmiştir (48).

Sonuç olarak 1980'lerde ortaya konan, periton makrofajlarının bakterileri opsonofagositozuna dayanan bir periton savunma mekanizmasından, günümüzde kabul gören ve diyalizat makrofajları, lenfositleri, nötrofilleri, submezotel makrofajları, interleukinler ve adhezyon molekülleri ile yakından bağlantılı, komplike bir savunma mekanizması anlayışına geçilmiştir. Günümüzde ve gelecekte konağın savunma mekanizmalarını güçlendirecek tedavi yaklaşımları önemini koruyacaktır. Çalışmamızda bu amaca yönelik olarak intraperitoneal immunglobulin kullanıldığı için immunglobulinler hakkında kısaca bilgi vermek yerinde olacaktır.

### **İMMUNGLOBULİNLER**

İmmunglobulinler, yabancı antijenlere karşı oluşan ve onlarla selektif olarak reaksiyona girebilen glikoprotein yapısında moleküllerdir. Esas itibariyle antikor özelliği taşırlar ve plazma hücreleri tarafından sentezlenirler. Ancak immunglobulinlerin tümü antikor değildir. Total plazma proteinlerinin %20'sini immunglobulinler oluştururlar. Protein elektroforezinde immunglobulinlerin çoğu  $\gamma$ -globulin, pek azı da  $\gamma$ - $\beta$  arasında veya  $\beta$ -globulin zonunda yer alır (49).

## YAPILARI

İnsanda beş farklı molekül tipi bilinmektedir. IgG, IgA, IgM, IgD, IgE olarak isimlendirilmişlerdir. İmmunglobulinler molekül büyüklükleri, aminoasit dizilimleri, karbonhidrat içerikleri ve işlevleri yönünden farklıdırlar (50,51). Her Ig molekülü temel olarak 2 çift peptid zincirinden oluşur. Hafif zincir (Light:L) bütün immunglobulin sınıflarında aynıdır. Hafif zincirlerin iki tipi vardır, birine kappa ( $\kappa$ ) diğerine ise lambda ( $\lambda$ ) ismi verilir, immunglobulin moleküllerinin ya iki  $\kappa$  veya iki  $\lambda$  zinciri vardır. Ağır zincirler ise her immunglobulin molekülü için ayrıdır. IgG için gamma ( $\gamma$ ), IgA için alfa ( $\alpha$ ), IgM için mü ( $\mu$ ), IgD için delta ( $\delta$ ), IgE için de epsilon ( $\epsilon$ ) gibi harflerle isimlendirilmişlerdir. İmmunglobulinler temel olarak iki önemli kısım taşırlar: Fab olarak tanımlanan kısım antijenle bağlanırken, Fc bölgesi immun sistemin değişik hücreleri ile etkileşimde ve komplemanın aktivasyonunda önemlidir. Değişik proteolitik enzimler kullanılarak immunglobulinleri daha ufak parçalara ayırmak mümkündür. Bu parçaları oluşturan aminoasitlerin değişebilen dizeleri vardır. Değişken bölgelerin dışında özellikle sistein aminoasitleri çevresinde yer alan, bükülebilir bölgeler aracılığıyla immunglobulinler kendi etrafında bükülerek spiral şeklinde yumaklar oluşturur. Böylece fazla sayıda antijeni spesifik olarak bağlayabilirler. Bağladıkları antijenin yapısına göre de bu spiraller farklı şekilde açılır ve değişik antijenik determinantlar ortaya çıkar (52). İmmunglobulinlerin temel özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1: Immunglobulinlerin Temel Özellikleri**

Immunglobulin	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	SIgA	IgD	IgE
	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma$	$\mu$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\alpha 1/\alpha 2$	$\delta$	$\epsilon$
Ağır zincir	9	3	1	0.5	1.5	3.0	0.5	0.05	0.03	0.00005
Ortalama serum konsantrasyonu (mg/ml)	146	146	170	146	970	160	160	385	184	188
Molekül ağırlığı (x1000)	21	20	7	21	10	6	6		3	2
Yarı ömrü (gün)	2	2	2	2	10	2	2	4	2	2
Ağır zincir sayısı	45	45	45	45	80	42	42	eser	75	50
Dağılım (% damar içi)	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-
Plasentadan geçiş	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fc ile hücrelere bağlanma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Makrofaj	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bazofil	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nötrofil	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

## SINIFLANDIRMA

**IgG:** Mol ağırlığı 150 kD olan bir bazik ünitte yapılmış monomerdur. Normal yetişkinde plazmadaki total immunglobulinlerin %75 kadarını IgG oluşturur. IgG'nin IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> ve IgG<sub>4</sub> olmak üzere antijenik farklılık gösteren 4 alt sınıfı bulunduğu gösterilmiştir. Alt sınıflar arasındaki antijenik farklılıklar, disülfid bağlarının pozisyon ve sayısındaki farklılıklardan kaynaklanırlar. IgG'nin yarılanma ömrü 23 gün kadardır ve bu plazma proteinleri arasında en uzun yarılanma süresidir. Plasentadan geçebilen tek Ig'dir. Birincil fonksiyonu antijenlere bağlanmaktır; ancak direkt nötralizan etkiye de sahiptir. IgG<sub>3</sub> ve IgG<sub>1</sub>'in komplemanı klasik yoldan en fazla aktive ettiği ve fagositozu güçlendirdiği (opsonizasyon) ve bir çok hücre yüzeyinde IgG için Fc reseptörü bulunduğu gösterilmiştir.

**IgA:** İnsan serum Ig'lerinin %15-20'sini oluşturur. IgA'nın antijenik farklılık gösteren ve IgA<sub>1</sub> ve IgA<sub>2</sub> olmak üzere 2 alt sınıfı bulunduğu saptanmıştır. Plazmadaki IgA'nın %90 kadarı IgA<sub>1</sub>, %10 kadarı da IgA<sub>2</sub>'dir. Sekresyonlarda ise bu oran yarı yarıyadır. Serumdaki IgA'nın bir kısmı iki ağır zincir, büyük kısmı ise dört ağır zincir şeklinde bulunur. IgA esas itibariyle mukoza sekresyonlarının major immunglobulinidir ve bu nedenle sekresyon ile örtülü dış yüzeylerde organizmanın lokal immun savunmasından sorumludur. Gözyaşı, tükürük, trakea, bronş, burun, vajen, barsak sekresyonları, safra ve sütte en yüksek düzeyde IgA bulunur.

**IgM:** Normal yetişkinlerde, plazmadaki total immunglobulinlerin %8-10 kadarını IgM oluşturur. İnsanda IgM'in IgM<sub>1</sub> ve IgM<sub>2</sub> olmak üzere iki alt sınıfı bulunduğu gösterilmiştir. IgM, klasik yoldan kompleman aktivasyonu (sitoliz) yeteneği en fazla olan immunglobulin olup, tek molekül IgM bile, kompleman sistemini aktive etmeye

yeterlidir. Fagositozu da kolaylaştırır (opsonizasyon). Güçlü bir aglütinasyon yapma yeteneğine de sahiptir. Makrofaj ve nötrofillere bağlanmaz.

**IgD:** Plazmada total immunglobulinlerin %0.2-1 kadarını IgD oluşturur. IgM ile birlikte B lenfosit yüzeyinde yer alır. IgD'nin asıl fonksiyonunun ne olduğu iyi anlaşılamamıştır. Muhtemelen sadece B hücrelerinin farklılaşmasında görev yapar.

**IgE:** Normalde plazmadaki immunglobulinlerin %0.0004-0.001 kadarını IgE oluşturur. IgE sınıfı antikorlar mast hücrelerine ve bazofillere bağlanarak onları duyarlandırırlar. Fikse oldukları mast hücrelerinde allerjini bağladıkları zaman immedat aşırı duyarlık reaksiyonlarının (anaflaksi) ortaya çıkmasına neden olurlar.

### **ANTİKORLARIN FONKSİYONLARI**

Antikorların in vivo başlıca yararlı fonksiyonlarını şöylece özetleyebiliriz:

1. Antijen ile immun kompleksler oluşturarak bunların fagositoz ile dolaşımdan kaldırılmalarını sağlamak.
2. Enfeksiyon etkenlerini aglütine ederek hareketsiz bırakmak ve fagositoza hazırlamak (opsonizasyon).
3. Toksinleri ve viral etkenleri nötralize ederek zararsızlaştırmak.
4. Komplemanı aktive etmek.
5. Mikroorganizmaların mukoza yüzeylerine aderans ve kolonizasyonlarını inhibe etmek.
6. Zararlı bazı makromoleküllerin gastrointestinal mukozadan absorpsiyonlarını engellemek.

7. Antikora bağımlı hücrel immünitede görev almak {IgG ile kaplanmış hedef hücrelerin, IgG Fc reseptörü taşıyan öldürücü (sitotoksik) hücreler tarafından lizisi}.

## **İNTRAVENÖZ İMMUNGLOBULİN (IVIG)'İN BİLİNER ETKİ MEKANİZMALARI**

IVIG, birçok endikasyon içinde en çok otoimmun ve sistemik inflamatuvar hastalıklarda kullanılmış ve etkinliği irdelenmiştir. Birçok görüş ve deneyim öne sürülmekle birlikte, klinik yararlanım daha çok immunmodulatör etkinliğine bağlanmıştır. IVIG içeriğindeki IgG'nin mikroorganizmaların epitoplari ile birleşmesi ile antiproliferatif, bakteriyel toksinlerle birleşerek antitoksik, fagosite edilemeyen mikroorganizmaların opsonizasyonunu kolaylaştırarak opsonofagositoz yaptırıcı aktivite göstermesi ile anti-infeksiyöz etkilidir. Ayrıca; FcR blokajı, immunkomplekslerin temizlenmesinin kolaylaştırılması, kompleman sisteminin aktivasyonunu baskılayarak kompleman-hedef hücre bağlanmasından koruyucu etki ve otoantikoların idiotiplerini tanıyarak anti-Id Ab etki ile otoantikoların temizlenmesi gibi aktiviteler sonucu anti-inflamatuvar etkisi vardır (53,54).

## **İMMUNGLOBULİNLERİN TEDAVİDE KULLANIMI**

Intramuskuler immunglobulin, ciddi infeksiyonların tedavisi, infeksiyonlardan korunma ve immunglobulin eksikliklerinde 40 yıldan beri kullanılmaktadır. Daha sonra geliştirilen intravenöz (i.v.) Ig preparatları ise klinik kullanıma girdikleri 1960'lı yıllardan itibaren tarihsel gelişim içerisinde, periferal otoimmun sitopeniler, primer humoral immun yetmezlikler, hipogamaglobulinemi ile seyreden B-hücreli kronik lenfositik lösemi, otoimmun hastalıklar, multipl miyelom, sekonder Ab

yetmezliklerinin geliştiği Human Immunodeficiency Virus (HIV) infeksiyonu ve ağır cerrahi sepsis olguları gibi birçok klinik kullanım alanı bulmuştur.(55,56,57) Klinik ve deneysel immunolojide gelişmeler, teknik ilerlemeler nedeniyle i.v. Ig üretiminde ve klinik kullanımında artış meydana gelmiştir. Üretim yöntemlerine ilişkin birtakım standartlar oluşturularak i.v. Ig'lerin etkinliği ve emniyeti sağlanmaktadır. 1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün i.v. Ig'lerin geliştirilmesinde saptadığı kriterler Tablo 2'de verilmiştir.

1991 yılından itibaren ise evde tedavi olanağı sağlayan subkutan Ig formlarının üretimi gerçekleştirilerek kullanım alanı genişletilmiştir (58,59, 60).

SAPD hastalarında yapılan çalışmalarda düzenli aralıklarla diyalizata ilave edilen IgG' nin peritonit sıklığını azalttığı bulunmuştur (61). Deneysel olarak peritonit oluşturulmuş hayvanlarda yapılan çalışmalar bu bulguyu desteklemiştir (62). Buna karşın SAPD HPI'li hastalara 12 gram intraperitoneal immunglobulin verilmiş ve bundan fayda sağlanmadığı rapor edilmiştir (63). Tüm bunlara rağmen SAPD dışı ciddi peritonitlerde intravenöz immunglobulin yaygın olarak kullanılmaktadır(64). Ersoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antibiyotiğe refrakter SAPD peritonitli 5 hastaya antibiyotik tedavisine ek olarak intraperitoneal IgG verilmiş ve 48 saat içinde peritonitin kaybolduğu görülmüştür (17).

**Tablo-2: İntravenöz İmmunglobulinler İçin Dünya Sağlık Örgütü'nün Standartları**

Özellikleri	WHO önerileri	Açıklama
1. <u>Maternal kaynağı</u> Donör plazma havuzu	En az 1000 donör	Endemik patojenlere karşı geniş spektrumlu antikor aktivitesi
2. <u>Güvenilirliği</u>	Kontamine edicilerden arındırılmış	
IgA konsantrasyon	Minimal	Anti IgA antikoruna bulunan hastalarda yan etki riskinin azaltılması
Antikomplemanter agregatlar	Agregatlardan arındırılmış	Anafaktoid reaksiyon riskini yok etmek
3. <u>Kalite kontrolü</u> IgG'nin saflığı	En az %90 saf IgG	Tüm opsonik ve fagositik aktivite için
IgG molekülünün modifikasyonu	Modifiye olmamalı	Yapısal bütünlüğe bağlı antikor fonksiyonu
Opsonizasyon, kompleman bağlanma ve diğer biyolojik aktiviteler	Normal	Doğal immunglobulinlerin fonksiyonlarının sağlanması
IgG alt sınıf dağılımı	Normal plazma havuzuna mümkün olan en yakın oranlarda	Sağlıklı kişilerde mevcut olan tüm antikorların sağlanması
Antikor düzeyleri	En az iki bakteri türüne ve iki virüse karşı antikor düzeyleri virüs nötralizasyonu yöntemi ile belirlenmeli	Antijene maruz kalınca yeterli antikor yanıtının oluşması



## HASTALAR VE METOD

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı'nda son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile izlenen ve periton sıvısı kültüründe üreme saptanıp, kültür antibiyograma göre Ampisilin-Sulbaktam ve Netilmisin'e duyarlılığı gösterilen (kültür antibiyogram çıkana kadar Nefroloji bölümümüzce tedavide ampirik olarak bu kombinasyon kullanılmaktadır) SAPD peritonitli hastalar alındı. Kültür antibiyogram sonucunda bu antibiyotiklerden birine veya her ikisine direnç saptanan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya bu şartları sağlayan SAPD peritonitli toplam 24 hasta alındı. Tüm hastalar günde 4 değişim yapmakta olup 2 litrelik diyalizatlar kullanmaktaydılar. Dializatların glukoz konsantrasyonları ve değişim zamanları aynı idi (%1.36- %1.36- %2.27- %3.86). Hastalar, ilk gelen A sonraki B olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Kültürler ve gram boyama için örnekler alındıktan sonra tedavide her iki gruba standart olarak her diyaliz değişimine 1 gr. Ampisilin-Sulbaktam ve gece değişimlerine 150 mg yükleme dozundan sonra 50 mg Netilmisin eklendi, B grubundaki hastaların tüm değişimlerine ayrıca 2 ml (=320 mg) immunglobulin konuldu.

Her iki grupta da tedaviye başlanmadan önce hastalardan kan alınarak, Beckman Array 360 system ile nefelometrik yöntem kullanılarak, total IgG, IgA, IgM ölçümü yapıldı. Tedaviye başlandıktan sonra hastaların tüm diyalizat değişimlerinde periton sıvısı hücre sayısı (pshs) bakıldı. Bu işlem için her diyaliz değişiminden 2 ml diyalizat sıvısı örneği EDTA'lı tüpe alındı ve Abbott Cell-Dyn 3500 R cihazıyla otomatik ölçüm yapıldı. Yine her değişimde diyalizat sıvısından örnek alınıp cytopspin hazırlandı ve hücre formüllerine bakıldı. Periton sıvısı hücre sayısı normale

(<100/ml) dönene kadar bu işlemlere devam edildi. Her değişimde hastanın karın ağrısının olup olmadığı, sorgulanarak kaydedildi. Yine her değişimde diyalizat sıvısında bulanıklık olup olmadığına bakılarak kaydedildi.

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiki değerlendirmeler, SPSS bilgisayar programı ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan farklı grupların karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi kullanılırken, normal dağılıma uyanlarda student-t testi (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi) kullanıldı. Zamana göre tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Repeated Measure Anova testinden yararlandı. İstatistiksel olarak  $P \leq 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak belirtilmiştir. Şekillerin hazırlanmasında ortanca değerler kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya SAPD peritonitli 24 hasta alındı. Hastaların ad ve soyadlarının baş harfleri, dosya numaraları, yaş ve cinsiyetleri, KBY ve SAPD süreleri ile peritonit atak sayıları Tablo-3' de görülmektedir.

**Tablo-3:** Hastaların Genel Özellikleri.

Hasta no	Adı	Grup	Yaş	Cinsiyet	KBY Süresi (ay)	SAPD Süresi (ay)	Peritonit atağı
1	PO	A	63	K	24	12	2
2	MK	A	55	E	12	10	1
3	KB	A	65	E	9	6	1
4	SD	A	42	E	12	9	1
5	AY	A	60	E	18	17	2
6	HB	A	48	E	18	12	2
7	NK	A	49	K	12	9	1
8	HE	A	49	K	24	12	2
9	EC	A	41	K	58	56	3
10	İS	A	56	E	48	40	2
11	NÇ	A	57	E	48	46	2
12	AB	A	54	K	40	36	2
13	AY	B	63	E	20	19	2
14	MC	B	50	E	36	35	3
15	ŞÖ	B	59	K	24	12	1
16	HC	B	60	K	30	24	2
17	ZT	B	47	K	36	30	2
18	AİA	B	52	E	24	18	1
19	FD	B	55	K	18	17	2
20	MO	B	46	E	24	20	2
21	HY	B	47	K	22	14	1
22	EŞ	B	48	E	24	23	2
23	BC	B	48	E	30	28	2
24	EF	B	56	K	24	23	2

Standart antimikrobiyal tedavi verilen A grubundaki 7'si erkek, 5'i kadın toplam 12 hastanın yaş ortalaması 53.2 (minimum 41, maksimum 65) idi. B grubundaki 6'sı erkek, 6'sı kadın toplam 12 hastanın yaş ortalamaları ise 52.5 (minimum 46, maksimum 63) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.49$ ). Bu gruplar arasında cinsiyet açısından da istatistiksel yönden farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

A grubunda hastaların ortalama KBY süresi  $26.91\pm 17.03$  ay, ortalama SAPD süresi  $22.08\pm 17.35$  ay iken B grubunda bu değerler sırasıyla  $26\pm 5.78$  ve  $21.91\pm 6.69$  ay olarak saptandı ve bu parametreler açısından, her iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

A ve B grubundaki hastalar arasında peritonit atak sayısı bakımından, anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hastaların tedavi başlangıcı ve sonrasında dializ değişimlerinde saptanan pshs, nötrofil, monosit ve lenfosit yüzdeleri sırasıyla Tablo 4,-5,-6,-7,-8,-9,-10,-11'de gösterilmiştir.

**Tablo- 4 : A Grubundaki Diyaliz Değişimlerdeki Pshs Değerleri.**

Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	HASTALAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
pshs 0	1000	1400	2700	1500	1000	2100	1900	1200	2100	1800	1700	1600
pshs 1	900	1300	1900	1200	900	1900	1900	1000	2000	1700	1600	1400
pshs 2	800	1250	1600	1100	800	1700	1800	900	1700	1500	1400	1300
pshs 3	750	1000	1400	1000	750	1600	1600	800	1400	1400	1300	1100
pshs 4	700	900	1200	900	750	1500	1400	700	1200	1400	1250	950
pshs 5	700	850	1100	800	700	1300	1200	700	1100	1300	1100	700
pshs 6	600	800	1000	700	600	1200	1000	600	950	1200	1000	600
pshs 7	500	700	900	600	500	1100	900	400	900	1100	900	450
pshs 8	450	600	700	600	450	1000	800	300	700	1100	700	250
pshs 9	400	500	500	500	400	1000	600	250	650	1000	600	200
pshs 10	400	400	400	400	400	900	500	200	500	900	500	200
pshs 11	300	300	300	400	300	700	400	200	400	700	400	100
pshs 12	250	200	200	300	200	500	300	100	300	500	300	
pshs 13	200	200	100	200	250	400	200		200	400	200	
pshs 14	100	100		200	100	300	100		100	300	100	
pshs 15				100		200				200		
pshs 16						100				100		

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**Tablo-5: B Grubundaki Diyaliz Değişimlerdeki Pshs Değerleri.**

Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	HASTALAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
pshs 0	900	1400	1300	1800	1200	2200	2400	2100	1100	2300	1900	1800
pshs 1	700	1000	1000	1450	900	1800	2200	1900	800	1700	1600	1500
pshs 2	520	820	700	1200	700	1100	1200	1100	600	1200	1200	1200
pshs 3	370	650	500	900	500	800	900	800	410	900	900	900
pshs 4	190	420	400	600	400	500	600	450	260	450	500	500
pshs 5	120	230	250	400	200	400	400	320	180	260	300	400
pshs 6	80	100	100	300	150	200	200	180	80	180	200	200
pshs 7				100	100	100	100	80		90	100	100

**Tablo-6:** A Grubundaki Diyaliz Değişimlerindeki Nötrofil Yüzdeleri

Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	HASTALAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
n0	82	76	75	80	82	84	82	80	77	77	82	75
n1	75	70	70	75	80	80	75	72	70	75	75	70
n2	71	64	69	70	72	75	72	64	64	70	70	69
n3	64	60	68	62	70	69	67	60	60	64	64	68
n4	60	55	68	54	65	65	60	50	57	60	60	67
n5	54	51	65	50	60	60	54	48	51	52	51	67
n6	52	42	62	44	55	52	50	45	45	50	50	62
n7	50	38	56	40	52	50	44	36	40	42	43	55
n8	44	35	46	37	48	42	42	30	32	37	40	47
n9	40	29	38	30	42	40	37	28	30	35	37	37
n10	34	25	32	28	37	37	35	25	25	30	31	30
n11	33	22	24	25	30	33	30	24	20	29	30	23
n12	30	20	20	20	27	30	29	17	15	30	24	
n13	22	17	15	18	18	22	22		18	25	22	
n14	18	17		15	11	17	18		10	27	20	
n15				10		12				28		
n16						9				25		

**Tablo-7:** B Grubundaki Diyaliz Değişimlerindeki Nötrofil Yüzdeleri

Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	HASTALAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
n0	80	75	82	74	80	72	78	72	78	82	78	74
n1	74	66	72	63	72	65	65	64	62	76	66	63
n2	62	60	60	56	65	58	52	52	54	67	65	58
n3	51	50	52	48	54	50	47	41	45	60	60	50
n4	42	41	43	45	50	42	39	32	37	52	54	45
n5	30	28	32	33	42	28	28	27	24	43	43	30
n6	20	16	22	24	40	19	20	16	16	32	33	20
n7				20	23	13	14	10		30	28	15

**Tablo-8:** A Grubundaki Diyaliz Değişimlerdeki Monosit Yüzdeleri.

Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	HASTALAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
m0	10	10	17	17	10	12	8	10	10	12	10	17
m1	12	15	20	15	10	13	10	11	12	10	12	20
m2	12	18	21	15	12	15	13	12	15	11	13	21
m3	13	19	22	16	10	16	13	13	18	13	13	22
m4	14	22	21	17	15	17	14	15	15	15	14	22
m5	16	23	23	15	18	15	15	14	16	15	15	21
m6	17	24	20	16	20	17	15	15	18	18	12	21
m7	17	25	24	20	21	15	16	16	19	20	13	25
m8	15	25	24	21	20	18	15	18	20	22	15	23
m9	18	24	25	25	23	17	16	20	20	20	16	24
m10	20	25	28	30	25	18	15	25	20	22	18	30
m11	20	26	30	30	28	20	14	24	24	21	17	30
m12	23	28	30	31	25	25	16	28	25	26	21	
m13	25	28	35	32	26	28	18		22	28	23	
m14	30	30		34	28	30	20		30	30	20	
m15				36		32				32		
m16						35				30		

**Tablo-9:** B Grubundaki Diyaliz Değişimlerdeki Monosit Yüzdeleri.

Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	HASTALAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
m0	12	20	13	14	10	20	13	16	17	10	13	14
m1	15	22	15	16	12	22	20	20	18	12	19	16
m2	18	24	18	16	13	24	24	22	20	15	15	15
m3	20	28	20	22	15	25	25	24	21	14	12	20
m4	25	33	21	28	18	28	30	28	23	15	14	25
m5	28	34	23	32	20	30	32	30	26	16	16	25
m6	30	35	28	35	20	32	35	35	30	18	18	31
m7				40	25	34	36	38		22	24	30

**Tablo-10:** A Grubundaki Diyaliz Değişimindeki Lenfosit Yüzdeleri

Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	HASTALAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
L0	8	14	8	3	8	4	10	10	13	11	8	8
L1	13	15	10	10	10	7	15	17	18	15	13	10
L2	17	18	10	15	14	10	15	24	21	19	17	10
L3	23	21	10	22	20	15	20	27	22	23	23	10
L4	26	23	11	29	20	18	26	35	28	25	26	11
L5	30	26	12	35	22	25	31	38	33	33	34	12
L6	31	34	18	40	25	31	35	40	37	32	38	17
L7	33	37	20	40	27	35	40	48	41	38	44	20
L8	41	40	30	42	32	40	43	52	48	41	45	30
L9	42	47	37	45	35	43	47	52	50	45	47	39
L10	46	50	40	42	38	45	50	50	55	48	51	40
L11	47	52	46	45	42	47	56	52	56	50	53	47
L12	47	52	50	49	48	45	55	55	60	44	55	
L13	53	55	50	50	56	50	60		60	47	55	
L14	52	53		51	61	53	62		60	43	60	
L15				54		56				40		
L16						56				45		

**Tablo-11:** B Grubundaki Diyaliz Değişimindeki Lenfosit Yüzdeleri

Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	HASTALAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
L0	8	5	5	12	10	8	9	12	5	8	9	12
L1	11	12	13	21	16	13	15	16	20	12	15	21
L2	20	16	22	28	22	18	24	26	26	18	20	27
L3	29	22	28	30	31	25	28	35	34	26	28	30
L4	33	26	36	27	32	30	31	40	40	33	32	30
L5	42	38	45	35	38	42	40	43	50	41	41	45
L6	50	49	50	41	40	49	45	49	54	50	51	49
L7				40	52	53	50	52		48	48	55



Tedavi öncesi bakılan IgG düzeyleri A grubunda  $750.0 \pm 203.2$ , B grubunda  $741.6 \pm 154.7$  bulundu ( $p=0.91$ ). IgA düzeyleri A grubunda  $148.3 \pm 30.6$ , B grubunda  $130.8 \pm 33.9$  bulundu ( $p=0.19$ ). IgM düzeyleri A grubunda  $140.0 \pm 43.9$  bulunurken, B grubunda  $147.5 \pm 42.6$  bulundu ( $p=0.67$ ). Her iki gruptaki hastaların immunglobulin düzeyleri toplu olarak Tablo-12' de gösterilmiştir.

**Tablo-12:** A ve B Gruplarındaki Hastaların Tedavi Öncesi Ig Düzeyleri

(Normal Değerler (mg/dl) IgG: 700-1550, IgM: 45-240, IgA: 81-232)

\* normalden düşük değerler

Hasta No	Grup	IgG düzeyi	IgM düzeyi	IgA düzeyi
1	A	850	120	120
2	A	940	100	130
3	A	1000	90	160
4	A	500*	160	120
5	A	890	140	150
6	A	460*	200	160
7	A	880	110	190
8	A	780	120	180
9	A	520*	160	200
10	A	480*	190	140
11	A	760	210	130
12	A	940	80	100
13	B	560*	140	110
14	B	550*	200	70*
15	B	480*	130	130
16	B	800	120	140
17	B	820	150	140
18	B	900	210	130
19	B	880	90	100
20	B	920	70	180
21	B	580*	170	170
22	B	790	130	180
23	B	780	180	100
24	B	840	180	120

A grubundaki hastaların tedavi öncesi başlangıç periton sıvısı hücre sayısı ortalama  $1666.6 \pm 497.8$  iken B grubunda bu değer  $1700.0 \pm 506.3$  olarak bulundu ve bu parametre yönünden iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.87$ ).

A grubunda, periton sıvısı hücre sayısı (pshs) son nokta olarak kabul edilen  $pshs < 100/ml$ ' ye indiği diyalizat değişim sayısı, ortalama  $13.9 \pm 1.4$  iken B grubundaki hastalarda bu değer  $6.6 \pm 0.4$  olarak bulundu ve bu parametre açısından istatistiksel olarak belirgin anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.001$ ). Her iki grupta tedaviyle pshs değerlerindeki değişim Tablo-13 ve Şekil-1' de gösterilmiştir.

**Tablo-13 : A ve B Grubundaki Hastalarda Tedavi Sırasında Diyalizatlardaki Hücre Sayısı Değişimleri** (pshs: Periton Sıvısı Hücre Sayısı, pshs 0: Tedavi Öncesi Hücre Sayısı )

Not: Son nokta olarak pshs değerinin  $100/ml$ 'in altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	A GRUBU					B GRUBU				
	Ortalama	SD	Ortanca	Max	Min.	Ortalama	SD	Ortanca	Max	Min.
pshs 0	1666.6	497.8	1650	2700	1000	1700	506.3	1800	2400	900
pshs 1	1475	413.6	1500	2000	900	1379.1	486.5	1475	2200	700
pshs 2	1320.8	357.6	1350	1800	800	961.6	270.5	1100	1200	520
pshs 3	1175	315.8	1200	1600	750	707.5	213.2	800	900	370
pshs 4	1070.8	288.7	1075	1500	700	439.1	120.8	450	600	190
pshs 5	962.5	244.1	975	1300	700	288.3	97.4	280	400	120
pshs 6	854.1	233.0	875	1200	600	164.1	65.1	180	300	80
pshs 7	745.8	251.7	800	1100	400	96.2	7.4	100	100	80
pshs 8	637.5	255.9	650	1100	250					
pshs 9	550	249.5	500	1000	200					
pshs 10	475	222.0	400	900	200					
pshs 11	375	176.4	350	700	100					
pshs 12	286.3	122.6	250	500	100					
pshs 13	235	94.4	200	400	100					
pshs 14	155.5	88.1	100	300	100					
pshs 15	166.6	57.7	200	200	100					
pshs 16	100	0	100	100	100					

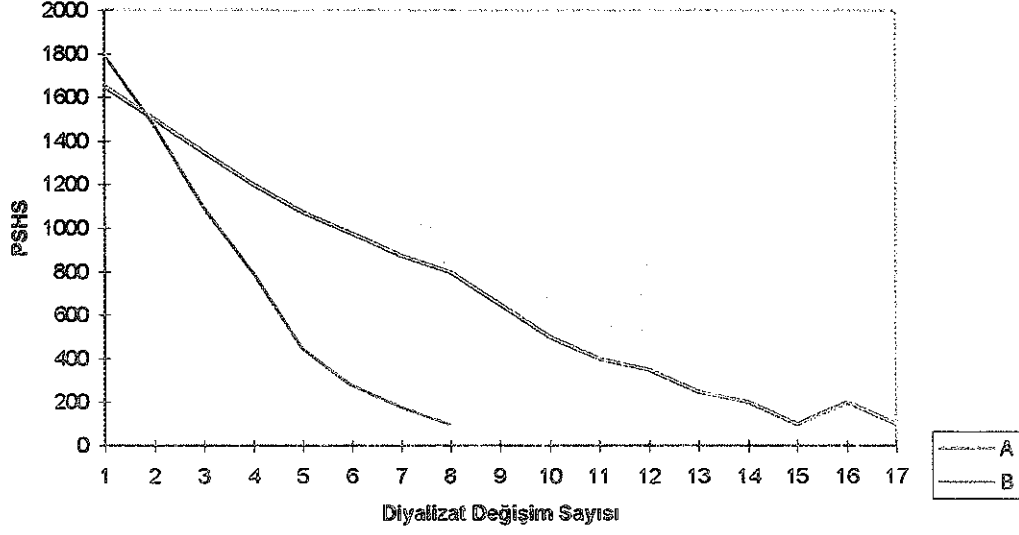
Diyalizatlardaki hücre formülleri yönünden karşılaştırıldığında B grubunda A grubuna göre tedaviyle zamana göre nötrofillerdeki azalmanın ve monosit ile lenfositlerdeki artışın istatistiksel yönden anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ). Her iki grupta tedaviyle nötrofil, monosit ve lenfosit yüzdelerindeki değişimler Tablo 14,-15,-16 ve Şekil 2,-3,-4'de gösterilmiştir.

**Tablo-14** : A ve B Grubundaki Hastalarda Tedavi Sırasında Diyalizatlardaki Nötrofil Yüzdeleri (N: Nötrofil Yüzdesi, N 0: Tedavi Öncesi Nötrofil Yüzdesi.)

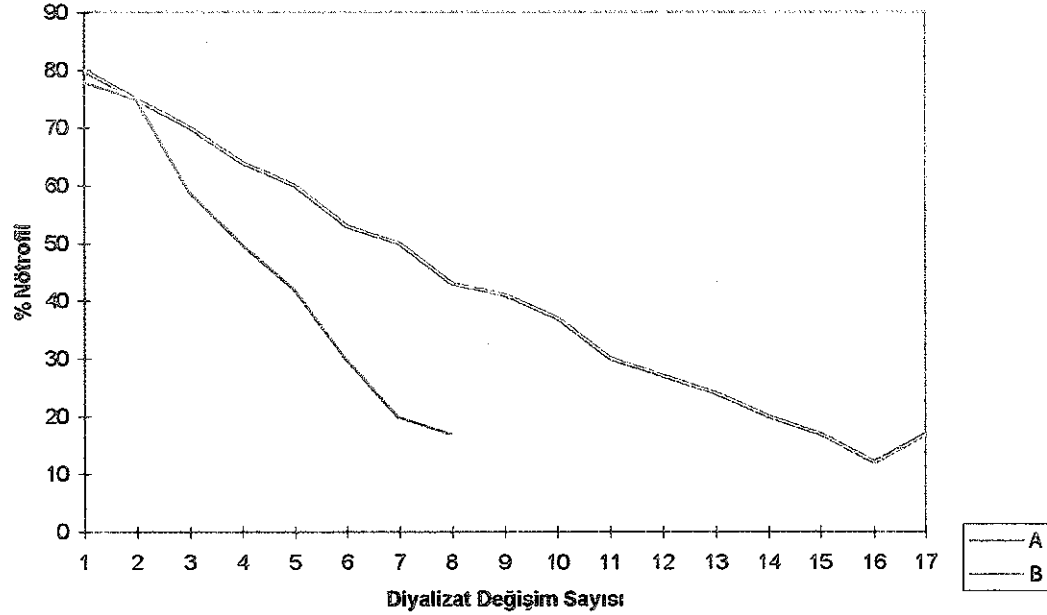
Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir.

	A GRUBU					B GRUBU				
	Ortalama	SD	Ortanca	Max	Min	Ortalama	SD	Ortanca	Max	Min
N 0	79.3	3.1	80	84	75	77	3.6	78	82	72
N 1	73.9	3.6	75	80	70	67.3	4.8	75	76	62
N 2	69.1	3.5	70	75	64	59	5.0	59	67	52
N 3	64.6	3.6	64	70	60	50.6	5.5	50	60	41
N 4	60	5.5	60	68	50	43.5	6.2	42	54	32
N 5	55.2	6.2	53	67	48	32.3	6.6	30	43	24
N 6	50.7	6.4	50	62	42	23.1	7.7	20	40	16
N 7	45.5	6.8	43	56	36	19.1	7.3	17	30	10
N 8	40	5.8	41	48	30					
N 9	35.2	4.8	37	42	28					
N 10	30.7	4.4	30	37	25					
N 11	26.9	4.4	27	33	20					
N 12	21.8	5.6	24	30	15					
N 13	18.5	3.1	20	25	15					
N 14	14.3	5.0	17	27	10					
N 15	16.6	9.8	12	28	10					
N 16	17	11.3	17	25	9					

**Şekil-1: A ve B Gruplarında Diyalizat Değişim Sayısına Göre PSHS Değerlerindeki Değişim**



**Şekil-2: A ve B Gruplarında Diyalizat Değişim Sayısına Göre Diyalizat Nötrofil Yüzdelerindeki Değişim**



**Tablo-15** : A ve B Grubundaki Hastalarda Tedavi Sırasında Diyalizatlardaki Monosit Değişim Yüzdeleri. (M: Monosit Yüzdesi, M 0: Tedavi Öncesi Monosit Yüzdesi.)

Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir

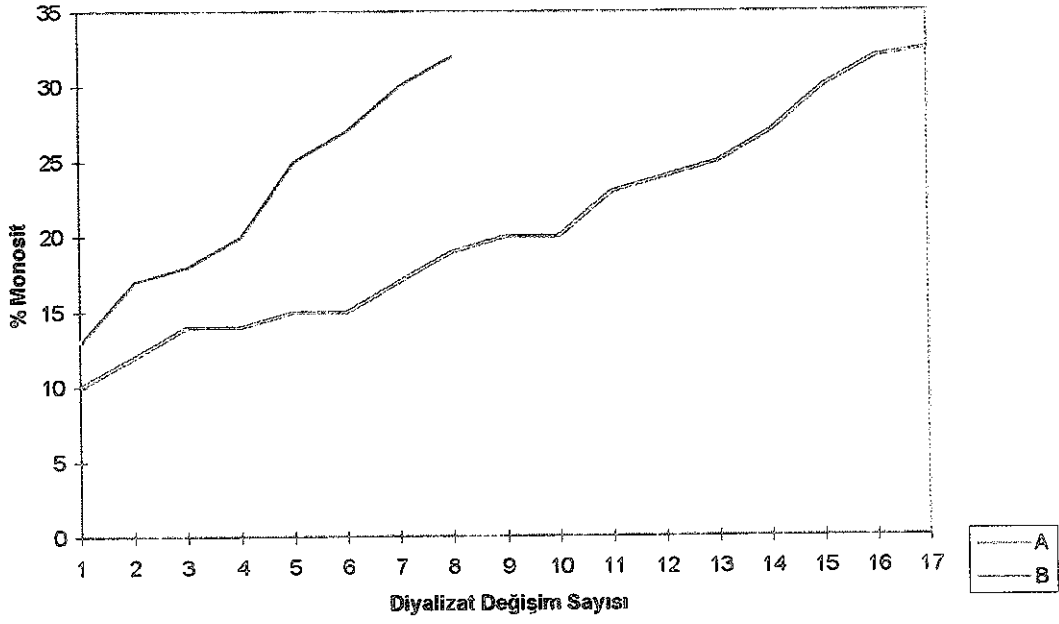
	A GRUBU					B GRUBU				
	Ortalama	SD	Ortanca	Max	Min.	Ortalama	SD	Ortanca	Max	Min.
M 0	11.9	3.2	10	17	8	14.3	3.3	13	20	10
M 1	13.3	3.5	12	20	10	17.2	3.4	17	22	12
M 2	14.8	3.4	14	21	11	18.6	4.0	18	24	13
M 3	15.6	3.8	14	22	10	20.5	4.8	20	28	12
M 4	16.7	3.1	15	22	14	24	5.9	25	33	14
M 5	17.1	3.2	15	23	14	26	6.1	27	34	16
M 6	17.7	3.1	17	24	12	28.9	6.6	30	35	18
M 7	19.2	4.0	19	25	13	31.1	6.8	32	40	22
M 8	19.6	3.5	20	25	15					
M 9	20.6	3.4	20	25	16					
M 10	23	4.9	23	30	15					
M 11	23.6	5.3	24	30	14					
M 12	25.2	4.2	25	31	16					
M 13	26.5	4.9	27	35	18					
M 14	28	4.7	30	34	20					
M 15	33.3	2.3	32	36	32					
M 16	32.5	3.5	32.5	35	30					

**Tablo-16** : A ve B Grubundaki Hastalarda Tedavi Sırasında Diyalizatlardaki Lenfosit Değişim Yüzdeleri. (L: Lenfosit Yüzdesi, L0: Tedavi Öncesi Lenfosit Yüzdesi.)

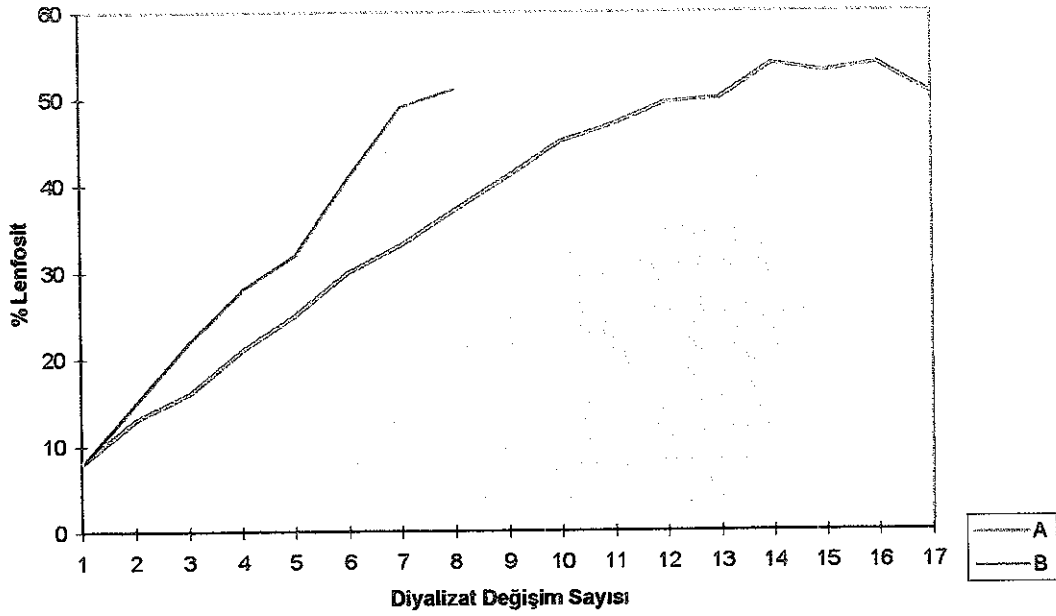
Not: Son nokta olarak pshs değerinin 100/ml'nin altına indiği değişim kabul edilmiştir

	A GRUBU					B GRUBU				
	Ortalama	SD	Ortanca	Max	Min	Ortalama	SD	Ortanca	Max	Min
L 0	8.7	3.1	8	14	3	8.5	2.6	8	12	5
L 1	12.7	3.3	13	18	7	15.4	3.5	15	21	11
L 2	15.8	4.4	16	24	10	22.2	3.9	22	28	16
L 3	19.6	5.2	21	27	10	28.8	3.6	28	35	22
L 4	23.1	7.1	25	35	11	32.5	4.4	32	40	26
L 5	27.5	8.5	30	38	12	41.6	3.9	41	50	35
L 6	31.5	7.8	33	40	17	48	4.0	49	54	40
L 7	35.2	8.8	37	48	20	49.7	4.6	51	55	40
L 8	40.3	6.8	41	52	30					
L 9	44	5.1	45	52	35					
L 10	46.2	5.3	47	55	38					
L 11	49.4	4.4	49.5	56	42					
L 12	50.9	4.9	50	60	44					
L 13	53.6	4.4	54	60	47					
L 14	55	6.2	53	61	43					
L 15	50	8.7	54	56	40					
L 16	50.5	7.7	50.5	56	45					

**Şekil-3: A ve B Gruplarında Diyalizat Değişim Sayısına Göre Diyalizat Monosit Yüzdelerindeki Değişim**



**Şekil-4: A ve B Gruplarında Diyalizat Değişim Sayısına Göre Diyalizat Lenfosit Yüzdelerindeki Değişim**









## TARTIŞMA

SAPD'nin son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır. Renal transplantasyona alternatif olarak kabul edilmemekle birlikte hemodiyalize göre medikal ve psikolojik avantajları vardır. Evde tedavi kolaylığı, intravasküler volümdeki küçük oynamalara bağlı daha az kardiyovasküler stres, kan basıncında daha az oynamalar, renal aneminin ve renal osteodistrofinin daha iyi kontrol altında tutulması gibi, hemodiyalize üstünlükleri bulunmaktadır (65).

SAPD tedavisinin en önemli komplikasyonu peritonittir. Periton içine yerleştiren kateterin bir yabancı cisim olma riskinin yanı sıra, kateter çevresinden ve diğer çevre organlardan bakterilerin kolayca periton içine sızabilmeleri, diyaliz sıvısının peritoneal savunmaya olumsuz etkisi de peritonit riskini arttırmaktadır. 1981'de Duwe ve arkadaşları kullanımdan kalkan diyaliz solusyonlarının nötrofil kemotaksis, fagositoz ve hücre içi öldürme fonksiyonlarını bozduğunu belirtmişlerdir. İn vitro çalışmalar bunun, solusyonların düşük pH ve hiperozmolalitesi ile ilgili olduğunu göstermiştir. Kullanımda olan solusyonların laktatlı olmaları fagositlerin hücre içi pH'ını düşürür (66). Asidik, laktat içeren ve hiperozmolar diyaliz solusyonları in vitro olarak lökosit fonksiyonlarını bozarlar ve bu etkilerin in vivo şartlarda da devam ettiği düşünülmektedir (67). Üremik hastalarda özellikle orta moleköl ağırlıklı toksinlerin etkisi ile humoral ve hücreyel immünite basamakları da etkilenmekte, hastanın enfeksiyonlara direnci azalmaktadır.

Peritonitler, hastanın hastaneye yatırılması, yoğun antibiyotik tedavisi alması gibi sosyoekonomik sorunların yanısıra periton zarının diyaliz yeterliliğini de olumsuz etkilemektedir. Antibiyotik tedavisi her zaman başarılı olmamaktadır (17).

Son yıllarda SAPD'li hastalarda ve peritonitlerinde host'a ait defans mekanizmaları ayrıntılı olarak incelenmiştir. SAPD hastalarında fagosite edilen ve edilmeyen bakterilerin lenfatik yollarla peritondan uzaklaştırılması, bakteri adezyonunun ve sekestrasyonunun sağlanması ve en önemlisi peritonun antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. Antibakteriyel özellikler içeriğinde opsonizasyon, kemotaktik faktörler, fagositoz ve öldürme fonksiyonları ön plandadır. Bakterinin öldürülmesine kadar varan zorlu uğraşta kompleman bağlama, fagositoz yapan hücrelere bağlanmada, antiprotein antikor ve antipolisakkarid antikor olarak IgG'nin önemi iyi bilinmektedir.

IgG normal periton sıvısında ve SAPD diyalizatında bulunan primer immunglobulindir. Normal periton sıvısında ve serumda IgG düzeyi 1250 mg/dl'dir. SAPD diyalizati 2-50 mg/dl IgG içerir. Ig konsantrasyonu ile peritonit sıklığı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu bilinmektedir (4,10,25,26,27). Ig konsantrasyonunun düşmesinin peritonit sıklığını arttırdığını bildiren çalışmalar olduğu gibi tam aksini de ileri süren çalışmalar da vardır. IgG'nin yarı ömürleri ve immunolojik özellikleri farklı 4 alt sınıfı mevcuttur. IgG<sub>1</sub> total IgG'nin %66'sını oluşturmaktadır. IgG<sub>1</sub> ve IgG<sub>3</sub> kompleman sisteminin güçlü aktivatörleridir. Bunlar, viral partiküller ve bazı Gr(+) bakteri endotoksinleri gibi protein antijenlere karşı savunmada rol oynayan major antikorlardır. IgG<sub>2</sub> ise Gr(-) bakteri dış kapsülleri ve endotoksinleri gibi polisakkarid antijenler için daha spesifiktir. IgG<sub>2</sub> alt sınıf eksikliği sonucunda kapsüllü bakteri infeksiyonlarına duyarlılık oldukça fazladır (68).

Kapsüllü bakterilerle invazyon söz konusu olmadıkça IgG<sub>1</sub>'in IgG<sub>2</sub>'den daha önemli olabileceğini düşünebiliriz. IgG<sub>1</sub> ve IgG<sub>3</sub>'ün nötrofillere bağlanma yeteneğinin IgG<sub>2</sub> ve IgG<sub>4</sub>'den fazla olduğu bilinmektedir (50). Çalışmamızda her iki grupta da 4'er hastada serum IgG düzeyleri düşük bulunmuştur; Ig verilen grupta 1 hastada ilave olarak IgA düzeyi düşük saptanmıştır. Ancak SAPD hastalarında total IgG normal olmasına karşın alt grup eksikliği olabileceği özellikle IgG<sub>2</sub> ve IgG<sub>4</sub> eksikliğinden bahsedilmiştir (10,69).

Peritonun immun yanıtında, bakterinin öldürülmesine giden yol fagositozdan geçmekte, fagositozun olması kemotaksis ile sağlanmakta, kemotaksis için de bakterinin opsonizasyonu gerekmektedir. Bakterinin opsonizasyonu için IgG, C3 ve bazı durumlarda fibronektin gereklidir. Çeşitli çalışmalar diyalizatın opsonik kapasitesinin normal periton sıvısına ve seruma göre düşük olduğunu göstermiştir. *Staf epidermidis*'e karşı olan opsonik aktivitenin, periton sıvısındaki IgG konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği, peritonitlerin de opsonik aktivitenin azalmasına bağlı olarak gelişebileceği ileri sürülmektedir (41). Ancak serum IgG konsantrasyonlarının yüksek veya normal olmasının peritondaki IgG konsantrasyonunun da yüksek olacağını göstermediği ileri sürülmüştür. Ayrıca, peritonit atakları tekrarladıkça peritoneal IgG konsantrasyonunun yükselmeyeceği ve fagositoz cevabının da giderek daha az olacağını gösteren çalışmalar da vardır (6). Peritondaki IgG düşük olduğunda, opsonik aktivitenin de düşük olması beklenirken peritondaki IgG konsantrasyonu düşük olmaksızın opsonik aktivitenin azalabileceği de gösterilmiştir (29). Normalde plazma ile aynı konsantrasyonda bulunan periton sıvısı IgG düzeyi, SAPD diyalizatında çok düşük düzeylerde bulunmaktadır. C3 ve

fibronektin konsantrasyonları da benzer şekilde diyalizatta düşmektedir. Bu faktörlerin tümü periton içinde opsonizasyona katkıda bulunurken, bu faktörlerin ayrı ayrı düşük düzeyde bulunmaları ile peritonit riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (29), birlikte eksikliklerinde ise peritonit için riskli bulunmuştur (5). Ancak opsonizasyonun kompleks olmasının yanısıra, bazı bakterilerin, ayrıca aynı bakterinin değişik suşlarının opsonizasyonunda aynı immunolojik kuralların ve mekanizmaların geçerli olmadığı da bilinmektedir. Örneğin *S. aureus*, *E. Coli*, *P. aeruginosa* gibi bakteriler, opsonizasyona gerek göstermeden, hücre duvarındaki protein ile, makrofaj yüzeyindeki yüzeyel IgG molekülünün etkileşimi ile fagosite olabilmektedir (Lektinofagositoz). *S. aureus*'un bazı suşlarının (502 A, Cowan I gibi) opsonizasyonunda ise IgG'nin gerekli olmadığı da gösterilmiştir (70). Bu bakterilerin hücre duvarında protein A bulunması, IgG olmaksızın kompleman sistemini aktive edebilmektedir. *S. Epidermidis* ise farklı bir konumdadır. Nötrofiller tarafından fagosite edildikleri halde, intrasellüler öldürme fonksiyonunda bir yetersizlik vardır. Bu serumdaki bir inhibitörden (orta moleküllü toksin gibi) kaynaklanabileceği gibi nötrofillerin kendilerine ait bir bozukluk sonucu da oluşabilir. gerek *S. aureus*, gerekse *S. epidermidis*'in bazı suşları IgG' nin eksik olduğu ortamda fagosite edilememekte; ortama IgG ilave edildiğinde ısıya dayanıksız opsonik sistemin çalışması ve opsonik kapasitenin düzelmesi sağlanmaktadır (69,71)

Peritoneal opsonik aktiviteyi arttırmak için intraperitoneal IgG verilmesi ve stafilokokkal aşıyla aktif immunizasyon denenmiştir. hem IgG ile pasif bağışıklık, hem de aşı ile aktif bağışıklık periton boşluğunda antikorun opsonik aktivitesinin yanında klasik yolla patojenlere C3b bağlanmasını artırır. Lamperi ve arkadaşları

HPI'li hastalara 21 günde bir 24 saat boyunca 12 gr IgG vermişler ve 1/6.2 olan peritonit olma sıklığını 1/21.6'ya indigini göstermişlerdir (61).

Ersoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antibiyotiğe refrakter SAPD peritonitli 5 hastaya antibiyotik tedavisine ek olarak intraperitoneal IgG verilmiş ve 48 saat içinde peritonitin kaybolduğu görülmüştür (17).

SAPD hastalarında nötrofil fonksiyonlarında bozukluk olduğu bildirilmiştir (72). Fakat bu bozuklukların nedenleri iyi bilinmemektedir. Hücre sel savunmada ilk harekete geçen mekanizmalardan biri nötrofillerin hızlı kemotaktik yanıtıdır. Periton boşluğuna bakteriyel kontaminasyonda başlangıç yanıtında önemli rol oynayan nötrofiller, peritonit anında infeksiyon bölgesine hızla göç eder ve yapımı hızla artar. SAPD yapılan hastalarda peritoneal nötrofillerin C5a bağlanması azalma saptanmıştır (8). Harvey ve ark. (7) peritoniti olmayan hastalarda nötrofillerin fagositik kapasitesinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Yine bu araştırmacılar peritoneal ve periferik kan nötrofillerinin *S. epidermidis*'i öldürme yeteneğinin azaldığını, fakat candida'yı öldürme yeteneğinin değişmediğini göstermişlerdir (73). Bozcuk ve ark. yaptıkları bir çalışmada SAPD hastalarında diyalizat nötrofil ve monosit kemotaksislerini normalden düşük olarak bulmuşlar ve bu düşüklüğün HPI ve LPI grupları arasında farklı olmadığını saptamışlardır (74). Huttunen ve ark. (75) ise periferik kan nötrofil kemotaksis ve fagositozunun SAPD hastalarında hemodiyaliz hastalarına göre daha iyi olduğunu bildirmişler ve bunu da orta ağırlıklı moleküllerin daha iyi temizlenmesi ile açıklamışlardır.

Akman ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (76) SAPD peritonitli hastalarda intraperitoneal Ig kullanımını takiben peritoneal kemotaksis ve oksidatif patlama

yanıtında anlamlı düzelme saptanmıştır. Kemotaksisin nasıl düzeldiğini bazı mekanizmalarla açıklamak mümkündür; IgG'nin nötrofillere bağlanma yeteneği bilinmektedir, böylece IgG bir mikroorganizmanın yüzeyi ile reaksiyona girdiğinde antijen-antikor kompleksi, komplemanları sırayla aktive ederek C5a gibi kemotaktik faktörler oluşur. Nötrofiller bu kemotaktik faktörleri yüzeylerindeki reseptörler aracılığı ile algırlar ve invazyon yapan patojene doğru hareket eder yani kemotaksis gerçekleşir. Liles ve arkadaşları nötrofil apoptozisini antagonistik anti-fas IgG1 ile kısmen baskıladıklarını bildirmişlerdir (77). Son yıllarda bulunan Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1)/CD31'in Ig'in inflamasyon yerlerine nötrofil çağırmasında önemli bir vasküler hücre adezyon ve sinyal molekülü olduğu saptanmıştır (78).

Çalışmamızda SAPD peritonitli 12 hastaya standart antimikrobiyal tedavi yanında intraperitoneal Ig verildi. İntraperitoneal veya intravenöz yolla verilen Ig'nin periton aracılığı ile dengelendiği bilinmekle birlikte, literatürde sık peritonit geçiren olgularda serum Ig düzeylerinde belirgin düşüklük bulunmaması ve peritona geçme süresinin tartışılabilirliği düşüncesi ile Ig direk periton içine verildi. Çalışmamızda antibiyotik tedavisine ek olarak 2 litrelik her değişim öncesi, solusyonlara 320 mg Ig ilave edildi. Hastalarda herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Tüm hastalarda klinik ve laboratuvar düzelme sağlandı. Tedavinin verilmesini takiben 48 saat içinde peritonit semptomları kayboldu ve diyalizat lökosit sayısı  $100/\text{mm}^3$  altına indi. Sadece standart antimikrobiyal tedavi alan gruba göre tedaviye yanıt süresi bakımından anlamlı farklılık saptandı. ( $p < 0.001$ ) Bu konuda literatürde kontrol gruplu başka bir çalışmaya rastlanmadı. Uygulanan intraperitoneal Ig'in opsonik aktiviteyi artırarak, peritoneal

nötrofillerin kemotaksis ve oksidatif patlama yanıtında anlamlı düzelmeler yaparak tedaviye yanıt sürecini hızlandırdığı düşünüldü.

Normalde periton boşluğu 50 ml'den az sıvı içermektedir ve bu sıvıdan alınan 3-15 ml. sıvı 7-12 milyon hücre içerir. Buna karşılık enfekte olmamış SAPD hastasından alınan diyalizat 1 milyondan az veya 45 milyona kadar hücre içerebilmektedir (79). Çeşitli çalışmalarda SAPD süresinin uzunluğuyla diyalizattaki hücre sayısı arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak diyalizat hücre sayısı ile enfeksiyona duyarlılık arasında ilişki yok gibi görünmektedir (8,80).

Enfekte olmamış SAPD diyalizat lökosit içeriği konusundaki sonuçlar çelişkilidir. Makrofaj %20-95, lenfosit %2-84 ve nötrofil için %0-27 gibi sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda diyalizat lökosit içeriğinin peritonitin önlenmesiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (35). Çalışmamızda tedavi sırasında her değişimdeki periton sıvısı hücre formülü incelendi ve immunglobulin verilen grupta başlangıçtaki nötrofilinin, sadece standart antimikrobiyal tedavi verilen gruba göre istatistiksel yönden anlamlı olarak hızla gerilediği, monosit ve lenfosit yüzdelerinde de anlamlı yükselme olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ).

Genel olarak tavsiye edilen Ig G dozu 4 gr/gün veya 12 gr tek dozda verilmesidir. Bu nedenle bizim verdiğimiz IgG dozu, düşük doz IgG uygulaması olarak kabul edilebilir. Bu protokol ile uygulanan IgG tedavisi maliyeti antibiyotik tedavisinden düşük olmaktadır.



Sonuç olarak intraperitoneal Immunglobulin tedavisi SAPD peritonitli hastalarda ve özellikle de tedaviye direnç gösteren vakalarda etkinliği ve düşük maliyetli olması nedeniyle antibiyotik tedavisine ek olarak kullanılabilir. Bu konuda prospektif randomize çalışmalar yapılarak Ig preparatlarının optimal verilme zamanı, sıklığı ve dozunun saptanıp en uygun tedavi protokollerinin oluşturulması hedeflenmelidir.

## SONUÇLAR

1. Çalışmamızda SAPD peritonit tedavisinde, antimikrobiyal tedaviye ilave olarak intraperitoneal immunglobulin uygulanan hasta grubunda, sadece antimikrobiyal tedavi verilen hasta grubuna göre, tedaviye daha çabuk cevap alındığını ve peritonit bulgularının hızla kaybolduğunu saptadık.
2. İntraperitoneal immunglobulin uygulamanı sırasında yan etkiye rastlamadık.
3. SAPD hastalarında intraperitoneal immunglobulin kullanımı ile ilgili birkaç çalışma olmasına rağmen literatür tarandığında, tedavideki etkinliğini araştıran kontrol gruplu başka bir çalışmaya rastlanmadı.
4. İntraperitoneal immunglobulin tedavisi ile ilgili olarak saptadığımız bu olumlu sonuçların ışığında bundan sonrası için daha geniş kapsamlı, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar yapılarak Ig preparatlarının intraperitoneal verilme zamanı, verilme sıklığı, etkin olacak en düşük dozunun saptanması ve özellikle yüksek peritonit riskli veya tedaviye direnç gösteren hastalarda intraperitoneal immunglobulin içeren tedavi protokollerinin oluşturulması hedeflenmelidir.

## ÖZET

Peritonit, SAPD tedavisinin major komplikasyonlarından biridir. Son zamanlarda peritonit tedavisinde immunomodülatör tedavi yaklaşımları ve özellikle opsonizasyonu arttırıcı önlemler üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda opsonizasyonu arttırıcı bir yaklaşım olarak intraperitoneal İg uygulamasının SAPD peritonit tedavisindeki etkinliği incelenmiştir.

Çalışmaya 24 SAPD peritonitli hasta alındı. Hastalar A ve B olmak üzere 12'şerli iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, KBY süresi, SAPD süresi ve peritonit atak sayısı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Her iki gruba da antibiyotik tedavisi olarak A-S/AG kombinasyonu uygulanırken (tüm hastalar kültür antibiyogram sonucuna göre bu antibiyotiklere duyarlı idiler), B grubuna ilave olarak intraperitoneal İg verildi. Pshs 100/ml'nin altına inmesi son nokta olacak şekilde tedavi süresince tüm değişimlerde pshs, diyalizat yayma formülüne bakıldı, ağrı ve bulanıklığın olup olmadığı kaydedildi.

İntraperitoneal İg verilen grupta, diğer gruba göre anlamlı olacak şekilde, pshs'nin hızla 100/ml'nin altına indiği, ağrı ve bulanıklığın daha çabuk kaybolduğu, diyalizat formüllerine bakıldığında ise başlangıçta mevcut olan nötrofilinin daha çabuk düzeldiği, lenfosit ve monositlerdeki artışın belirgin olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, SAPD peritonit tedavisinde intraperitoneal İg uygulamasının tedavide oldukça etkin olduğunu ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Popovich RP., Moncrief JW., Nolph KD.: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med.* 88(4): 449-456, 1978.
2. Twardowski ZJ.: Peritoneal dialysis ; Current technology and techniques. *Perit Dial Int.* 85: 165-182, 1989.
3. Gurland HJ., Moran J., Wetzels E.: Immunological perspectives in chronic renal failure. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, , Vol.86: 73-90, 1990.
4. Holmes CJ.: Peritoneal host defence mechanisms in peritoneal dialysis. *Kidney International.* Vol.46, Suppl 48: 58-70, 1994.
5. Gordon DL., Rice JL.: Avery VM. Surface phagocytosis and host defence in the peritoneal cavity during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 191-197, 1990.
6. Verbrugh HA., Keane WF., Hoidal JR., Freiberg MR., Elliott GR., Peterson PK.: Peritoneal macrophages and opsonins: Antibacterial defence in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *J Infect.* 147: 1018-1029, 1983.
7. Harvey DM., Sheppard KJ., Morgan AG., Fletcher J.: Neutrophil function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Br J Haematol.* 68: 273-278, 1988.
8. Lewis S., Holmes CJ.: Host defense mechanisms in the peritoneal cavity of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 11: 14-21, 1991.
9. Holmes CJ., Lewis S.: Host defense mechanisms in the peritoneal cavity during continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 11: 112-117, 1991.
10. Schroeder RH., Bakkeren JAJM., Weemaes CMR., Monnens L.: IgG2 deficiency in young children treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int.* 9: 201-205, 1989.
11. Muller S., Massen V., Droesch S., Donner M., Stoltz JF.: Phagocytosis and membrane fluidity : application to the evaluation of opsonizing properties of fibronectin. *Biorheology.* 26(2): 323-330, 1989.

12. Brown EJ.: The role of extracellular matrix proteins in the control of phagocytosis (Review). *J Leukoc Biol.* 39(5): 579-591, 1986.
13. Harmann H.: Fibronectin cell interaction. *Klinische Wochen Schrift.* 64 Suppl 7: 51-53, 1986.
14. Bohnsack JF., O'shea JJ., Takahashi T., Brown EJ.: Fibronectin enhanced phagocytosis of an alternative pathway activator by human culture-derived macrophages is mediated by the C<sub>4</sub><sub>b</sub>/C<sub>3</sub><sub>b</sub> complement receptor (CR<sub>1</sub>). *Journal of Immunology.* 135(4): 2680-2686, 1985.
15. Keane WF., Bergeron B., Pence T., Peterson PK.: AM Davison (ed) "Challenges for continuous ambulatory peritoneal dialysis" Proceedings of the Xth International Congress of Nephrology, Balliere Tindall Publishers, London. 1255-1267. 1987.
16. Lamperi S., Carozzi S.: Peritonitis prevention in the continuous ambulatory peritoneal dialysis by intraperitoneal IgG. *Contrib Nephrol.* 70: 325-329, 1989.
17. Ersoy FF., Sezer T., Özcan S., Ertürk J., Gültekin M.: Effectiveness of low-dose intraperitoneal human gamma globulin in the treatment of refractory CAPD peritonitis. *Perit Dial Int.* 16: 328-329, 1996.
18. Verbrugh HA.: Organisms causing peritonitis. *Contrib Nephrol.* 85: 39-48, 1990.
19. Precs of ISPD peritonitis treatment protocol 1996. [http:// www. ispd. org/perit. htm](http://www.ispd.org/perit.htm).
20. Uttley AHC., Collins CH., Naidoo J.: Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet.* 1: 57-58, 1988.
21. Wang AYM., Li PKT., Lai KN.: Comparison of intraperitoneal administration of two preparations of vancomycin in causing chemical peritonitis. *Perit Dial Int.* 16: 172-173, 1996.
22. Bush LM., Calmon J., Johnson CC.: Newer penicillins and beta lactamase inhibitors. *Infectious Disease Clinics of North America.* 9:3: 653-686, 1995.
23. Glassock RJ., Massry SG.: Immunological disturbances in uremia. In: Massry SG, Glassock RJ (eds). *Textbook of Nephrology* (2<sup>nd</sup> ed). Baltimore, Williams & Wilkins. 1331-1332, 1992.

24. Pobbie JW.: Serositis : Comparative analysis of histological findings and pathogenetic mechanisms in nonbacterial serosal inflammations. *Perit Dial Int.* 13(4): 256-269, 1993.
25. Glancey GR., Cameron JS., Ogg CS.: Peritoneal drainage. An important element in host defense against staphylococcal peritonitis on CAPD. *Nephrol Dial Transplant.* 7: 677-631, 1992.
26. Koomen GCM., Vlug A., Struijk DG., Van Oden RW., Imholz ALT., Krediet RT.: Serum IgG<sub>2</sub> is lower in CAPD patients than in hemodialysis patients and healthy volunteers. *Perit Dial Int.* 14: 532, 1994.
27. Clark LA., Easman CSF.: Opsonic requirements of staphylococcus epidermitis. *J Med Microbiol.* 22: 1-7, 1986.
28. Mc Gregor SJ., Biock JH., Briggs JD., Junor B.J.F.: Relationship of IgG, C<sub>3</sub> and transferrin with opsonising and bacteriostatic activity of peritoneal fluid from CAPD patients and the incidence of peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2: 551-556, 1987.
29. Keane F., Comty CM., Verbrugh HA., Peterson PK.: Opsonic deficiency of peritoneal dialysis effluent in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney International.* 25: 539-543, 1984.
30. Boner G., Mhashilka AM., Rodriguez OM., Sharon N.: Lectin mediated nonopsonic phagocytosis of type 1 Escherichia coli by human peritoneal macrophages of uremic patients treated by peritoneal dialysis. *J Leukoc Biol.* 14: 239-245, 1989.
31. Holmes CJ., Lewis SL., Kubey WY., Van Epps DE.: Comparison of peritoneal white blood cell parameters from CAPD patients with a high or low incidence of peritonitis. *Am J Kidney Dis.* 15: 258-264, 1990.
32. Bos HJ., Van Bronswijk H., Helmerhorst TJM., Oe PL., Hoefsmit ECM., Beelen RHJ.: Distinct subpopulation of elicited human macrophages in peritoneal dialysis patients and women undergoing laparoscopy: A study of peroxidatic activity. *J Leukocyte Biol.* 43: 172-178, 1988.

33. Lamperi S., Carozzi S.: Immunological defenses in CAPD. *Blood Purif.* 7: 126-143, 1989.
34. Mc Gregor SJ., Brock JH., Briggs JD., Junor B.J.F.: Bacteriocidal activity of peritoneal macrophages from CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2: 104-108, 1987.
35. Michiel G., Betjes H., Tuk CW., Struijk DG., Krediet RT., Arisz L., Hoefsmit ECM., Beelen RHJ.: Immuno-effector characteristics of peritoneal cells during CAPD treatment: A longitudinal study. *Kidney International.* Vol.43: 641-648, 1993.
36. Lamperi S., Carozzi S.: Suppressor resident macrophages and peritonitis incidence in CAPD. *Nephron.* 44: 219-225, 1986.
37. Goldstein CS., Bornalaski JS., Zurier RB., Neilson EG., Douglas SD.: Analysis of peritoneal macrophages in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney International.* 26: 733-740, 1984.
38. Betjes MGH., Tuk CW., Sitruijk DG., Krediet RT., Arisz L., Hoefsmit ECM., Beelen RHJ.: Immuno-effector characteristics of peritoneal cells during CAPD treatment: a longitudinal study. *Kidney Int.* 43: 641-648, 1993.
39. Davies JS., Suassuna J., Ogg CS., Cameron JS.: Activation of immunocompetent cells in the peritoneum of patients treated with CAPD. *Kidney International.* 36: 661-668, 1989.
40. Hart PH., Cooper RL., Finlay JJJ.: IL-4 supresses IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and PGE<sub>2</sub> production by human peritoneal macrophages. *Immunology.* 72: 344-349, 1991.
41. Suassona JHR., Neves IC., Glancey G., Ogg CS., Heartley RB., Cameron JS.: Activation markers on leukocytes within the peritoneal membrane of continuous ambulatory dialysis (CAPD) patients. *Current Concepts in peritoneal dialysis.* Excerpta Medica, Amsterdam. 283-291, 1992.
42. Haag WM., Mai B., Hörl WH.: Purification of two granulocyte inhibitory proteins from the peritoneal dialysis effluent of CAPD patients. Cause for disturbed host defense in the peritoneal cavity during CAPD. *J Am Soc Nephrol.* 4: 406, 1993.

43. Lamperi S., Carozzi S.: Defective opsonic activity of peritoneal effluent during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Importance and prevention. *Perit Dial Bull.* 6: 87-92, 1986.
44. Carozzi S., Hasihi MG., Schelotta C., Cauiglia PM., Cantaloppi A., Salit M., Lamperi S.: Intraperitoneal therapy with interferon  $\alpha$  in CAPD patients with relapsing bacterial peritonitis. *ASA 10 Trans.* 35: 421-423, 1989.
45. Chan PCK., Ip MSM., Pun KK.: 1,25 dihydroxycholecalciferol and peritoneal macrophage chemotaxis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron.* 59: 434-439, 1991.
46. Hutchinson AJ., Turner K., Gokal R.: Effect of long term therapy with 1.25 mmol/L calcium peritoneal dialysis fluid on the incidence of peritonitis in CAPD. *Perit Dial Int.* 12: 321-325, 1992.
47. Mathys E., Dolkart R., Lamiere N.: Extended use of a glycerol containing dialysate in the treatment of diabetic CAPD patients. *Perit Dial Int.* 7: 10-15, 1987.
48. Young GA., Young JM., Young SM., Hobson SM., Brownjohn AM., Parsons FM.: Nutrition and delayed hypersensitivity during CAPD in relation to peritonitis. *Nephron.* 43: 177-186, 1986.
49. Dilşen N. Temel ve Klinik İmmunoloji. İstanbul. Sanal Matbaacılık. 36-45, 1981.
50. Male D., Brostoff J., Gray A., Roitt I.: İmmunology interactive compact disc, CDROM. Mosby multimedia. London. Times Mirror Company. 1996.
51. Yeğın O. Temel İmmunoloji Notları. Antalya. Akdeniz Üniversitesi Basımevi. 13-21, 1990.
52. Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş. Bursa. Nobel Tıp Kitabevi. 46-57, 1994.
53. Fridman W.: Regulation of B-cell activation and antigen presentation by Fc receptors. *Curr Opin Immunol.* 5: 355-360, 1993.
54. Milletic VD., Hester CG., Frank MM.: Regulation of complement activity by immunoglobulin. *J Immunol.* 156: 749-757, 1996.



55. Buckley RH, Schiff RI: The Use of Intravenous Immunglobulin in Immunodeficiency Diseases. *N Engl J Med*. 325: 110-117, 1991.
56. Delire M.: Immunglobulins. Rational for the Clinical Use of Polivalent Intravenous Immunoglobulins. Washington Biomedical Publishing Ltd, Guilford, UK. 3-88,1995.
57. Dietrich G, Rossi F, Sultan Y.: IVIG and Regulation of Autoimmunity through the idiopathic Network, Imbach P (ed.): Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins. Academic Press Ltd, San Diego, USA. 3-13, 1991.
58. Hammarström L, Gardulf A, Hammarström V.: Systemic and Topical Immunoglobulin Treatment in Immunocompromised Patients. *Immunol Rev*. 139: 43-69, 1994.
59. Gardulf A, Hammarström L, Smith CIE.: Home treatment of hypoglobulinaemia with subcutaneous immunglobulin by rapid infusion. *Lancet*. 338: 162-166, 1991.
60. Welch MJ, Stiehm ER.: Slow subcutaneous immunoglobulin therapy in a patient with reactions to intramuscular immunoglobulin. *J Clin Immunol*. 3: 285-286, 1983.
61. Lamperi S, Carozzi S.: Interferon-gama as in vitro enhancing factor of peritoneal macrophage defectivity during CAPD. *Am J Kid Dis*. 11: 225-230, 1988.
62. Collins MS, Hector RF, Roby RE, Edwards AA, Landehoff DK, Dorsey JH.: Prevention of gram-negative and gram-positive infections with 3 intravenous immunglobulin preparations and therapy of experimental polymicrobial burn infection with intravenous pseudomonas immunglobulin G and ciprofloxacin in animal model. *Infection* (15): 635-639, 1987.
63. Carozzi S, Nasini MG, Kunkl A, Cantarella S, Lamperi S.: response of CAPD patients with high incidence of peritonitis to intraperitoneal immunglobulin therapy. *ASAIO Trans* (34): 635-639, 1988.
64. Nakayama I, Kawaguchi H, Yamaji E, Akieda Y, Itokowa K.: Therapeutic effect of a new human immunglobulin SM-4300 on the severe infections in surgical patients. *Jpn J Antibiot* (38): 2617-2621, 1985.

65. Gruskin AB., Balurte JW., Dabbagh S.: Hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Edelmann CM Jr ( ed ) Pediatric nephrology. Little Brown, Boston. pp 827-916, 1993.
66. Duwe AK., Vas SI., Weatherhead JW.: Effects of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence, phagocytosis and bactericidal activity in vitro. *Inf Immunol.* 33: 130-135, 1981.
67. De Fitjer CWH., Verbrugh HA., Peters EDJ., Oe PL., Van der Meulen J., Verhoef J., Donker AJM.: In vivo exposure to the currently available dialysis fluids decreases the function of peritoneal macrophages in CAPD. *Clin Nephrol.* 39: 75-80, 1993.
68. Ugazio AG., Chirico G, Duse M. Immunoglobulin Treatment and Prophylaxis in the Neonate, Imbach P (ed.): Immunotherapy with Intravenous Immunoglobulins. Academic Press Ltd., San Diago, USA. 75-92, 1991.
69. Krediet RT., Koomen GC., Vlug A.: IgG subclasses in CAPD patients. *Perit Dial Int.* 16: 288-294, 1996.
70. Verhoef J., Peterson PK., Kim LD., Sabath LD., Quie PG.: Opsonic requirements for staphylococcal phagocytosis. *Immunology.* 33: 191-197, 1977.
71. Clark LA., Easmon CSF.: Opsonic activity of intravenous immunoglobulin preparations against staphylococcus epidermidis. *J Clin Pathol.* 39: 856-860, 1986.
72. Weber MH., Hörl WH.: Altered cellular host defense in malnutrition and uremia. Metabolic and nutritional abnormalities in kidney disease. *Contrib Nephrol.* 98: 105-111, 1992.
73. Harvey DM., Sheppard KJ., Morgan AG., Fletcher J.: Effect of dialysate fluids on phagocytosis and killing by normal neutrophils. *J Clin Microbiol.* 25: 1424-1427, 1987.
74. Bozcuk H. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında İntraperitoneal Otolog Kriyopresipitat Uygulanımının Diyalizat Fagosit Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi. Antalya, 1996.

75. Huttunen K., Lampainen E., Silvennoinen-Kassinen S., Tilikanen A.: The neutrophil function of uremic patients treated by hemodialysis or CAPD. *Scand J Urol Nephrol*. 18: 167-172, 1984.
76. Akman S. SAPD Yapılan Çocuklarda İntraperitoneal İmmunglobulin İnfüzyonunun Peritoneal Ve Periferik Kan Nötrofil Fonksiyonlarına Etkisi. *Nefroloji Uzmanlık Tezi*. Antalya, 1997.
77. Liles WC., Kiner PA., Led Better JA., Aruffo A., Klebanoff SJ.: Differential expression of Fas ( CD 95) and Fas ligand on normal human phagocytes: implications for the regulation of apoptosis in neutrophil. *J Exp Med*. 184: 429-440, 1996.
78. Sun J., Williams J., Yan HC., Amin KM., Abelda SM., Delisser HM.: Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) homophilic adhesion is mediated by immunoglobulin-like domains 1 and 2 and depends on the cytoplasmic domain and the level of surface expression. *J Biol Chem*. 271: 18561-18570, 1996.
79. Fietta A., Bersani C., Bertolotti R., Grassi FM., Gialdroni Grassi G.: In vitro and ex vivo enhancement of nonspecific phagocytosis by cefodizime. *Chemotherapy*. 34: 430-436, 1988.
80. McGregor SJ., Brock JH., Briggs JD., Junor B.: Longitudinal study of peritoneal host defense mechanisms on CAPD. *Perit Dial Int*. 9: 115-119, 1989.