

T1226

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

**SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZ  
PERİTONİTLİ HASTALARDA SEFODİZİMİN  
DİYALİZAT NÖTROFİL ve MONOSİT SPONTAN  
MİGRASYONU ve KEMOTAKSİSİNE ETKİSİ**

T1226 /1-1

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hasan Üstün**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Gülşen Yakupoğlu**

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

( Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir)

Antalya, 1996

## **TEŞEKKÜR**

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

Ayrıca, tez çalışmamın her aşamasında bana bilgileriyle ışık tutan Sayın Doç. Dr. Fevzi Ersoy'a, büyük bir özveriyle tezimin istatistiksel çalışmasını yapan Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal Balcı'ya ve yetişmemde emeği geçen diğer tüm hocalarıma, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen; Hemşire Sadife Özcan ve Jale Ertürk'e ve başta Mesut Coşkun olmak üzere İmmunoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Hasan Üstün  
1996, ANTALYA

## **İÇİNDEKİLER**

	<u><b>Sayfa No</b></u>
<b>GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1 - 2
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3 - 20
<b>HASTALAR ve METOD</b> .....	21 - 23
<b>BULGULAR</b> .....	24 - 29
<b>TARTIŞMA</b> .....	30 - 38
<b>SONUÇLAR</b> .....	39 - 40
<b>ÖZET</b> .....	41
<b>KAYNAKLAR</b> .....	42 - 50

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

1978 yılında Popovich ve arkadaşları son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde Sürekli Ayaktan Periton Diyalizini (SAPD) yeni bir metod olarak göstermişlerdir (1). SAPD'li hasta 24 saat boyunca diyalizini sürdürür. Hasta 2 litrelik diyalizatı periton boşluğuna infuze eder, plazma ile eşitlendikten sonra boşaltır. Hastalar bu işlemi genellikle gün içinde 3, yatmadan önce de 1 kez olmak üzere 4 kez yaparlar. Sikluslar 4 ile 10 saat arasında değişebilir. SAPD'de iki türlü bağlama sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi 1978'de bulunan tekli sistem ve ikincisi de 1990'lı yılların başında kullanılmaya başlanan Y-set sistemidir. Birincisinde bağlanma tüpünün bir ucu katetere, diğer ucu da diyalizatın olduğu torbaya bağlanır. Diyalizat periton boşluğuna akıtılır, tüp klemlenir ve torba hastanın üzerinde kalır. Değişim zamanında torba aşağıya alınır, tüp klempini serbestleştirilir ve diyaliz sıvısı torbaya geri boşaltılır (2). Y-set sisteminde tüpün uzantısı 2 parçalıdır. Parçanın biri drenaj torbasına diğeri de periton boşluğuna boşaltılacak olan torbaya bağlanır. Peritondaki diyalizat torbaya alındıktan sonra diğeri torbadaki diyalizat peritona boşaltılır ve kateter kapatılır. Hastanın üzerinde torba kalmaz. Bu sistem pahalı olmasına rağmen peritonit sıklığının azalması bakımından önemlidir (2).

SAPD programında olan son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda peritonit sık görülen bir problemdir. Bir çok etyolojik mikroorganizma SAPD peritonitine sebep olur; Gram (+) organizmalar özellikle Staphylococcus epidermidis en sık etken olarak saptanır. SAPD peritonit tedavisi için değişik antibiyotikler kullanılmakta olup tek rejim söz konusu değildir (3).

SAPD hastaları peritonit sıklığı bakımından farklılıklar gösterirler. Bazı hastaların hijyenleri iyi olmadığı halde peritonite az rastlanmaktadır. Peritonitsiz diyalizatların % 7'sinde canlı mikroorganizma gösterilmiştir. Bunlarda konağın defans mekanizmalarının önemli olduğunu düşündürmektedir (4)

Sefodizim 3. kuşak bir sefalosporindir. Sefodizim konağın enfeksiyona karşı savunmasında yer alan vücut yanıt mekanizmalarının üzerine potansiyel uyarıcı etkinliğe sahiptir. In vitro deneylerde sefodizimin nötrofillerin, makrofajların ve lenfositlerin aktivitelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu etki, enfeksiyonlarla mücadele etme kapasitesi azalmış olan hastaların tedavisinde değerli olabilir (5)

Bu çalışmayı sefodizimin SAPD peritonitte kullandığımız intraperitoneal 1 gram dozunda SAPD peritonitli hastaların diyalizatlarındaki nötrofillerin ve monositlerin spontan migrasyonları ve kemotaksisleri üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla yaptık

## GENEL BİLGİLER

1978 yılında Popovich ve arkadaşları son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde Sürekli Ayaktan Periton Diyalizini (SAPD) yeni bir metod olarak göstermişlerdir (1) SAPD'li hasta uyurken ve günlük işlerini yaparken diyaliz devam eder. Hasta 2 litrelik diyalizatı periton boşluğuna infuze eder, plazma ile eşitlendikten sonra boşaltır. Hastalar bu işlemi genellikle gün içinde 3, yatmadan önce de 1 kez olmak üzere 4 kez yaparlar. Sikluslar 4 ile 10 saat arasında değişebilir. SAPD'de iki türlü bağlama sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi 1978'de bulunan tekli sistem ve ikincisi de 1990'lı yılların başında kullanılmaya başlanan Y-set sistemidir. Birincisinde bağlanma tüpünün bir ucu katetere, diğer ucu da diyalizatın olduğu torbaya bağlanır. Diyalizat periton boşluğuna akıtılır, tüp klempenir ve torba hastanın üzerinde kalır. Değişim zamanında torba aşağıya alınır, tüp klempisi serbestleştirilir ve diyaliz sıvısı torbaya geri boşaltılır (2). Y-set sisteminde tüpün uzantısı 2 parçalıdır. Parçanın biri drenaj torbasına diğeri de periton boşluğuna boşaltılacak olan torbaya bağlanır. Peritondaki diyalizat torbaya alındıktan sonra diğeri torbadaki diyalizat peritona boşaltılır ve kateter kapatılır. Hastanın üzerinde torba kalmaz. Bu sistem pahalı olmasına rağmen peritonit sıklığının azalması bakımından önemlidir (2).

Çalışmamızda nötrofillerin ve monositlerin spontan migrasyonlarına ve kemotaksislerine baktığımız için bunları kısaca tekrarlamak faydalı olacaktır. Lökositlerin migrasyonunda 3 morfolojik safha tarif edilmiştir:

- 1) Non direkt migrasyon ( Spontan migrasyon ),
- 2) Stimule edilmiş non direkt migrasyon ( Kemokinesis),
- 3) Direkt migrasyon ( Kemotaksis) (6).

**Spontan migrasyon:** Herhangi bir uyarıcı ve kemotaktik gradyanın olmadığı bir ortamda, hücrelerin spontan motilitesidir

**Kemokinesis:** Kimyasal olarak uyarılmış hücrelerin, kemotaktik gradyanın olmadığı bir ortamda, belirli bir yöne doğru olmayan motilitesidir. Bir çok kemotaktik faktör de kemokinesisi uyarabilir

**Kemotaksis:** Hücrelerin kemoatraktanların konsantrasyon gradyanı boyunca direkt migrasyonudur. Prekaryotik hücrelerde kemotaksis bir besin ortamıdır, oysa gelişmiş organizmalarda inflamasyon safhasında lokalize olmaya başlayan immun sistem hücreleri aracılığı ile işleyen bir mekanizmadır

İlk kez 1884'te Led Pfeffer kimyasal medyatörlerin lökositlerin direkt migrasyonuna neden olduğunu gösterdi ve bunu kemotaksis olarak isimlendirdi. Bir kaç yıl sonra, Leber spekülatif olarak, fagositik lökositlerin spesifik uyarıların konsantrasyon gradyanını algıladığını ve bu gradyanı takip ettiklerini söyledi. Stephen Boyden 1962'de "Boyden Chambers" olarak bilinen tekniği geliştirdi. Boyden plastik odacığın (chamber) üst bölümüne konulan nötrofillerin, eğer alt bölümde uyarı varsa filtre arasından migrate olduğunu gözledi. Boyden, taze seruma antijen ve antikor kompleksi ilavesinin nötrofil için kemotaktik aktivite ürettiğini gösterdi (7).

Nötrofiller ve monositler için, kemotaktik olduğu bilinen çeşitli endojen ve eksojen moleküller vardır. Akut inflamatuvar yanıt ile ilişkili kemotaktik ajanlar şunlardır:

- 1) Kompleman komponentleri,
- 2) Lipooksijenaz ara yolu metabolitleri ( 5-HEETE, LTA<sub>4</sub>, LKB<sub>4</sub> vb ),
- 3) Bakterilerden türemiş kemotaktik peptidler,
- 4) Tümör nekrozis faktör (TNF) ve IL-1 gibi endojen sitokinler (7)

Organizmaya yapı olarak yabancı olan bir antijen girdiğinde hüморal ve hücreyel olmak üzere 2 bağışık yanıt oluşur. Antijen vücuda girdikten sonra oluşan antikorlar, bu antijeni tanımaktadırlar. Bu tanıma olayını, biyolojik reaksiyon vermek üzere kompleman sistemi sağlar. Yapılan çalışmalar kompleman sisteminin aşağıdaki reaksiyonlarda rol oynadığını göstermiştir:

- a) İnflamasyon olayında etkilidir,
- b) Konak savunmasına yardım eder,
- c) Sitolizisi sağlar,
- d) Oluşumu ve reaksiyonu yalnızca antijen-antikor kompleksine bağlı değildir. Başka yollarla da kompleman reaksiyonları oluşur (8).

Kompleman sisteminin 18 komponenti tanımlanmıştır. Bunların içinde inflamasyon olayında rol alanlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kompleman komponentleri ve görevleri

Kompleman komponenti	Biyolojik aktivite
C3a	vasküler geçirgenlik artışı
C5a	vasküler geçirgenlik artışı
C5a	kemotaksis
C5a	fagosit aktivasyonu
C3b	partikül opsonizasyonu
C5b,6,7	kemotaksis
C5b-9	sitolizis
C5b-9	sitokin, prostoglandin salınımı

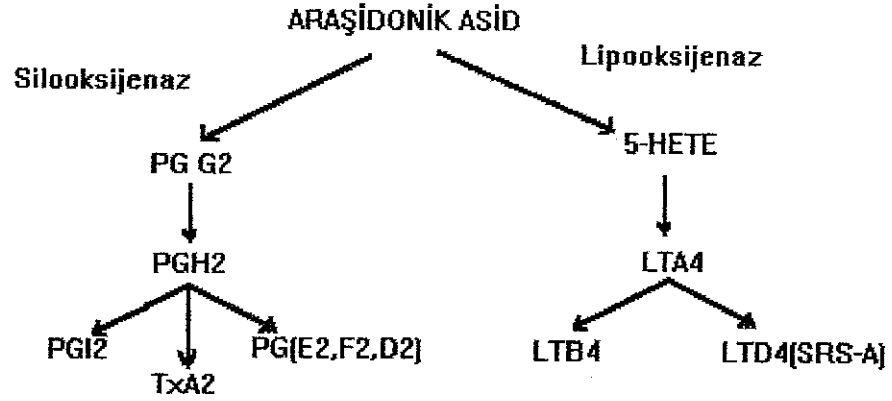


Kompleman aktivasyonunda 2 yol vardır:

- a) Klasik yol
- b) Alterne yol

IgG ve IgM sınıfı immün kompleksler klasik yolu aktive edebilirler. Alterne yol, immunolojik olarak insan IgA'sı ve bazı IgG ve IgE molekülleriyle aktive olabilir. Bu yol, immunolojik olmayan bazı kompleks polisakkaritler, hipopolisakkaritler ve tripsine benzer enzimlerle de aktive olabilir. C5a, kompleman aktivasyonu sonucu oluşan major kemotaktik ajandır. Bu molekül Carboxy-terminal aminoasidi Arginine olan 74 aa içeren bir polipeptiddir. İnsan serumunda, Carboxypeptidase B benzeri enzimle, terminal Arginine hızla açığa çıkarılır. Bu yolla ortaya çıkan "C5a-des-Arg" native C5a'nın kemotaktik aktivitesinin % 10'unu sağlar. "C5a-des-Arg"ın kemotaktik olabilmesi için, normal serumda bulunan ve "helper factor" olarak isimlendirilen bir anyonik proteine gereksinim vardır. C5a nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil ve bazofil için kemotaktiktir (7)

Kemoatraktanların bir grubu da lipooksijenaz ara metabolitleridir. Araşidonik asid lipooksijenasyonunun major başlangıç metabolitidir. Lökositlerin bir çok tipinde bu 5-hydroperoxyeicosa tetraenoic asiddir (5-HETE). Bu hem 5-HETE, hem de HETE kompleksine dönüştürülür. Araşidonik asidden oluşan en potent kemotaktik faktör Lökotrien B (LB) olarak isimlendirilen 5,12-di-HETE'dir. Araşidonik asid metabolizması aşağıda görülmektedir (Şekil 1) (7)



Şekil 1. Araşidonik asid metabolizması

Araşidonik asid oksijenasyonunun bir çok ürünü lökositlerin adheransını, migrasyonunu ve lizozomal degranülasyonunu uyarır (7,8) Bu ürünleri kemotaktik potansiyellerine göre şöyle sıralayabiliriz:

LB> 5-HETE> 8-HETE> 9-HETE> 11-HETE= 12-HETE> 15-HETE

LB'nin in vivo ve in vitro kemotaktik potansi C5a'ninkine benzerdir. Prostaglandinlerin de kemotaktik aktiviteleri vardır, fakat aynı zamanda migrasyonu da inhibe edebilirler (6)

Bakteri kaynaklı kemotaktik peptidler içinde en potent tripeptid N-Formylated methionine-leu-Phe'dir. N-Formylated methionin içeren sentetik peptidler nötrofiller, monositler ve makrofajlar için potent kemoatraktan olup, son NH<sub>2</sub> grubu biyolojik aktivite için gereklidir. Tripeptidlerdeki 3 pozisyonundaki phenylalanine maksimum aktiviteyi sağlar. İnsan nötrofilleri N-Formylated oligopeptidler için spesifik, yüksek afinitesi olan, yaklaşık olarak her hücre için 50 000 reseptöre sahiptir (7)

2-tetrapeptid Valylglycylseryl glutamine (Val-Gly-Ser-Glu) ve alanylglycylseryl glutamine (Ala-Gly-Ser-Glu), "eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis" (ECF-A)'ın temel unsurlarıdır. Bunlar eosinofiller için ve daha az olmak üzere nötrofiller için kemotaktiktirler (7).

Diğer kemotaktik faktörler, farklı lenfokinlerin immün reaksiyonları ile oluşurlar. Bu protein molekülleri, mitojenler veya antijenler ile uyarılan lenfositler tarafından yapılırlar. Lenfokinlerin molekül ağırlığı yaklaşık olarak 12500 dalton olup makrofajlar kadar monositler için de potent kemoatraktandırılar (9).

Antijen ve diğer partikülleri yutan makrofajlar ve nötrofiller de ortama kemoatraktant salarlar. Nötrofiller molekül ağırlığı 8400 dalton olan monosodyum urat kristalleri yuttukları zaman " crystal induced chemotactic factor " olarak isimlendirilen bir faktör yaparlar. Bu faktör gut artritli bireylerde görülen inflamatuvar yanıtın sorumlu olabilir. Mast hücreleri ve bazofiller de kemoatraktant yaparlar (7).

Nötrofillerin kemotaktik faktörlere maruz kalması, yüzey yükünde değişikliklere neden olur. Mononükleer lökositlerin membran istirahat potansiyeli -15 mV'dur. C5a veya N-formylated Methionyl peptidin kemotaktik konsantrasyonu başlatması, maksimum -50 mV'a ulaşan hiperpolarizasyonu takiben, kısa bir depolarizasyona neden olur. Hiperpolarizasyon fazında kalsiyum aracılı potasyum iletimi görülür. Nötrofillerin kemotaktik faktör ile uyarılması intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunda hızlı bir artış sağlar. Bu olay hem membran stokundan kalsiyumun ayrılması, hem de plazma membran geçirgenliğinde selektif artış nedeniyle önemli miktarda kalsiyumun içe akımı sayesinde gerçekleşir. Kalsiyumun içe akımı c-AMP artışı, fosfolipaz aktivasyonu ve diğer bir çok faktör ile ilişkilidir (7).

Nötrofil ve mononükleer hücrelerin kemotaktik faktörlere maruz kalması, hem c-AMP, hem de c-GMP'in intrasellüler konsantrasyonunu artırır. Kemotaktik faktörler, nötrofillerde c-AMP düzeyini 5-60 sn'de 3 kat artırır. c-GMP'de de benzer artış

görülür Nötrofillerde c-AMP artışı, kemotaktik faktörlerce aktive edilen kalsiyum bağımlı protein kinaz tarafından sağlanır (7)

Kemotaksis sırasında, lökositler yüksek kalsiyum konsantrasyonlu bölgeden düşük kalsiyum konsantrasyonlu bölgeye doğru hareket ederler (7)

Bu çalışmamızda sefodizimin nötrofillerin ve monositlerin spontan migrasyonlarına ve kemotaksislerine etkisini görmek için yaptığımızdan, sefodizimin özelliklerini gözden geçirmek faydalı olacaktır

*Sefodizim*, amino-2-thizolyl methoxy-imino sefalosporin olup üçüncü kuşak sefalosporin olarak sınıflandırılır. Yapı olarak sefotaksim ve seftriaksona benzer, ancak dihidrothiazine halkasının 3 pozisyonunda 1-mercapto-1,3-thiazole zinciri bulunmasıyla farklılık gösterir. Bu zincirin immunomodülatör etkiden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (10,11)

#### ***Antimikrobiyal Aktivite:***

Sefodizim bakterilerin penisilin bağlama proteinleri 1A/B, 2 ve 3'e karşı yüksek afiniteyle bağlanır ve bakterisidal etki gösterir. Sefodizim in vitro konsantrasyonlarda duyarlı olan Gram (-) ve Gram (+) mikroorganizmalara karşı bakterisidaldır (12). Sefodizimin in vitro aktivitesi diğer 3. kuşak sefalosporinlere benzerlik gösterir. Sefodizim metisilin sensitif *Staphylococcus aureus*, Grup A ve B *Streptococci* ve *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı etkilidir. Fakat diğer sefalosporinler gibi metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı daha az etkilidir. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica* ve *Salmonella* gibi *Enterobacteriaceae*'ların tümü in vitro olarak sefodizime duyarlıdır (13-16).

Sefodizim Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae ve Neisseria meningitidis gibi Gram (-) mikroorganizmalara karşı etkiliyken, Pseudomonas aeruginosa ve Xanthomonas maltophilia'ya karşı etkili değildir. Pseudomonas aeruginosa, acinetobakter türleri, bakteroides fragilis ve clostridium türleri de genellikle dirençlidir (17,18).

Deneysel in vivo enfeksiyonlarda sefodizim en az diğer 3. kuşak sefalosporinler kadar etkili bulunmuştur. E. coli, K. Pneumoniae, P. mirabilis, S. marcescens ve Neisseriae ile yapılan deneysel enfeksiyonlarda sefodizim sefotaksime göre daha etkili bulunmuştur (12-14,19-21)

#### **Farmakokinetik Özellikleri:**

Sefodizimin farmakokinetiği erken dağılım fazı, erken ve geç eliminasyon fazları olmak üzere üç fazdan oluşmaktadır (22). Sağlıklı gönüllü erişkin bir kişiye Sefodizim 1 veya 2 gr intravenöz olarak verildiğinde zirve serum konsantrasyon düzeylerine 215 ve 349 mg/L olarak ulaşır (22,23). Sefodizim intramuskuler olarak verildiğinde biyoyararlanımı % 90-100'dür (24). Sefodizim başlıca albumin olmak üzere plazma proteinlerine % 81 oranında bağlanır, bütün vücut dokularına dağılır, doku sıvısı proteinlerine %62 oranında bağlanır ve 2 saat içerisinde etki göstermeye başlar. Sefodizim solunum sistemine, orta kulak sıvısına, plevral sıvıya, deri, deri altı dokusuna, kasa, kemiğe, asit sıvısına ve alveoler makrofajlara yeterli düzeylerde geçer (11,23,25). Ana eliminasyon yolu, glomeruler filtrasyon ve renal tubuler sekresyondur. Uygulanan dozun % 70-90'ı idrara geçer ve değişmeden atılır (11,22,23).

Dışkıda küçük miktarlarda rastlanmaktadır. Kreatinin klirensi 20-30 ml/dk'nın altına indiğinde doz ayarlaması gerekir. İntraperitoneal sıvıdan sistemik emilimi değişkendir ve SAPD hastalarında serum eliminasyonu uzamıştır. Hemodiyaliz hastalarında sefodizimin serum eliminasyon hızı normal böbrek fonksiyonlu bireylerle

aynı olarak bulunmuştur. Sefodizim karaciğerde önemli ölçüde transformasyona uğramadığından karaciğer hastalıklarında doz ayarlaması gerekmez (26).

***Terapötik etkinlik:***

Sefodizim, özellikle genito-üriner ve solunum sistemi enfeksiyonlarında en sık rastanan bakterilere karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Sefodizim 2-4 g/gün 1 veya 2 dozda 7-10 gün süreyle intravenöz veya intramuskuler verildiğinde *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, beta-laktamaz üretmeyen *M. catarrhalis* ve *S. pneumoniae* ile oluşmuş pnömoni ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında başarılı olmuştur. Sefodizimin klinik ve bakteriyolojik başarısı seftriakson, sefuroksim ve sefotaksimle aynı bulunmuştur (27,28). Sefodizim 1-2 g/gün 1 veya 2 dozda 7-9 gün süreyle pediatrik, erişkin ve yaşlı hastalardaki üriner sistem enfeksiyonlarında % 86-100 oranında başarı sağlar. Sefodizim üriner sistem enfeksiyonlarında sefuroksim, seftizoksim ve norflaksosin kadar etkili bulunmuştur (29). Ürogenital gonorrhoea'da sefodizim 0.25 mg intramuskuler tek dozla % 100 tedaviyi sağlar (30).

Bakteriyal meningitiste 200 mg/kg/gün sefodizim verildiğinde % 80 hastada sekelsiz tedavi sağlanmıştır (31).

Japon kadınlarında jinekolojik enfeksiyonlarda sefodizim intravenöz verildiğinde % 88-100 oranında başarı sağlanmıştır (32,33).

***Tolerabilite:***

Yapılan çalışmalar sefodizimin intravenöz olarak verildiğinde çok iyi tolere edildiğini göstermiştir. Tek doz alanların % 1.2'sinde, çoklu doz alanların % 3.1'inde yan etkiler görülmüştür. Yan etkiler hastaların % 0.9'unda tedavinin bırakılmasına sebep

olur. Yan etkiler lokal irritasyon, gastrointestinal ve dermatolojik reaksiyonlardır. Gastrointestinal bulgular diyare, bulantı, kusma ve transaminazlarda hafif yükselmedir. Dermatolojik bulgular eksanem, urtiker ve kaşıntıdır. Enjeksiyon yerinde ağrı ve flebit görülebilir. Sefodizim koagülasyon sistemini etkilemez ve renal fonksiyonlara etkisi çok azdır (34,35).

#### ***Doz ve uygulama yolu:***

Sefodizim intramuskuler, intravenöz bolus veya infüzyon olarak verilebilir. Klinik denemelerde erişkinlerde 2 veya 4 g/gün doz 1 veya 2 bölünmüş dozda intramuskuler veya intravenöz verildiğinde en etkili bulunmuştur. Komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonlarında tek doz 1 veya 2 g yeterlidir. Gonorrhoea'li hastalarda 0.25 g tek doz % 100 başarılı sonuç sağlamaktadır. Renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda kreatinin klirensi 10-30 ml/dk ise sefodizim maksimum 2 g/gün, 10 ml/dk'nın altında ise bu dozun yarısı verilmelidir. Hemodiyaliz programındaki hastalara sefodizim her diyaliz sonrasında 1-2g/gün olarak verilmelidir (26)

#### ***Konak savunma sistemi üzerine etkileri:***

Sefodizim immunkompetan hücreleri direkt veya indirekt yolla aktive ederek immün sistemi etkiler. Immün sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyon riski arttığı ve antibiyotik etkinliği azaldığı için immün sistemi modifiye etmenin önemi gittikçe artmaktadır. Sefodizimin in vitro antibakteriyal aktivitesi ile klinik etkisi arasındaki farklılık merkapto-thiazole yan zincirinin varlığına bağlanmaktadır (36,37)

### *İmmün hücre fonksiyonları üzerine olan etkileri.*

İn vitro ve ex vivo çalışmalar sefodizimin lökositlerin bazı fonksiyonlarını aktive ettiğini göstermiştir. Sefodizimin in vivo etkisinin in vitro etkisine göre daha fazla bulunmuş olması immunomodülatör özelliğine bağlanmıştır (37).

Opsonizasyon hücreye veya partiküle antikor bağlanarak onu fagositoza daha fazla duyarlı hale getirme işlemidir. Sefodizim opsonize partiküllerin fagositozunu etkilememektedir, fakat opsonizelenmemiş partiküllerin ve S. aureusun hem fagositoz sıklığını (görülen total hücreler arasında fagositoz yapmış hücrelerin sayısı) hem de fagositoz indeksini (her bir fagositoz yapmış olan hücre içindeki ortalama partikül sayısı) arttırmaktadır. İn vitro koşullarda sefodizim IgG ile bağlanmış yabancı hücrelerin fagositozunu arttırırken, kaplanmamış veya IgM ile kaplanmış yabancı hücrelerin fagositozu üzerine etkide bulunmaz (38,39).

Sağlıklı gönüllülere 2 g intravenöz sefodizim verildiğinde nötrofil ve monosit fagositozunda ve lenfosit proliferasyonunda artış görülmüştür. Nötrofillerin sefodizimle etkileşmesinden sonra S. aureusu öldürme kapasitesinde artış olmuştur (37).

### *İmmün sistemi baskılanmış hastalarda Etkileri.*

Sefodizim, konağın enfeksiyona karşı savunmasında yer alan vücut yanıt mekanizmaları üzerinde potansiyel uyarıcı etkinliğe sahiptir. Bu etki, enfeksiyonlarla mücadele etme kapasitesi azalmış olan hastaların tedavisinde çok değerli olabilir. İn vitro deneylerle sefodizimin nötrofillerin, makrofajların ve lenfositlerin aktivitelerini arttırdığı gösterilmiştir (37).

Diyabetik hastalardan elde edilen nötrofiller in vitro koşullarda sefodizimle etkileştiğinde kemotaksisleri normale yaklaşmıştır (40). Hemodiyaliz hastalarına sefodizim 2 g/gün intravenöz olarak verilmiş ve fagositik fonksiyon normale yaklaşmıştır (41). Multiple myeloma tanısı alan hastalara sefodizim 2 g/gün 7 gün



verilmiş ve baskılanmış nötrofil fonksiyonlarında düzelme görülmüştür (42) Testiküler kanser nedeniyle kemoterapi alan hastalara sefodizim 2 g/gün 7 gün verilmiş ve CD4/CD8 oranında artış görülmüştür. Aynı şekilde pnömoni nedeniyle sefodizim alan hastalarda da CD4/CD8 oranında artış görülmüştür (43). Son dönem böbrek yetmezlikli hastalara sefodizim 2 g intravenöz verilmiş ve monosit kemotaksisinde artış görülmüştür (44)

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizinin son dönem böbrek yetmezliği tedavisindeki yeterliliği artık bilinen bir gerçektir. Diyaliz torbalarındaki gelişmeler peritonit sıklığını yılda 0.8 düzeyine düşürmüştür (45). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi SAPD polikliniğinde izlenen hastalarda peritonit sıklığı yılda 1'dir ( Doç Dr Fevzi Ersoy " personal communication" )

Peritonit için bilinen risk faktörleri diabetes mellitus ve zenci ırkıdır. Her ne kadar bu risk faktörleriyle konağın defans parametrelerindeki yetersizlikler arasında ilişki olduğu düşünülse de yeterli bilgi henüz yoktur (46). Bazı hastaların ilk jenerasyon aseptik diyaliz torbaları kullanmalarına rağmen 2 yılın üzerinde peritonit geçirmemeleri ve peritonitsiz diyalizatların %7'sinde canlı mikroorganizma gösterilmiş olması, konağın defans mekanizmalarının önemli olduğunu düşündürmektedir (4,47)

Normal ve SAPD uygulanan hastalardaki periton içi konak savunma mekanizmalarını gözden geçirmek faydalı olacaktır

Diyaliz yapılmayanlarda mikroorganizmalar peritondan 3 yolla uzaklaştırılır:

1. Serbest ve fagosite edilmiş mikroorganizmalar lenfatik yolla,
2. Fibrin yapışması ve adhezyon formasyonu ile,
3. Periton sıvısının antibakteriyel komponentleri (48)

Bunu SAPD uygulanan hastalarda daha ayrıntılı inceleyeceğiz.

1983'te Verbrugh ve arkadaşları SAPD hastalarında diyalizatta opsonik aktivite ve lökosit içeriğini gösterdi. Bu çalışma SAPD uygulanan hastalarda periton makrofajlarının ve IgG ve kompleman olarak bilinen diyalizat opsoninlerinin konak savunmasında rol aldığını göstermiştir (49)

Diyaliz süresince peritonit varlığında gözle de görülebilen yoğun fibrin ağı oluşur. Klinik olarak peritonit olmaması halinde bile diyalizat içinde fibrin ağı görülebilmektedir. Bu gözlemler diyalizatta fibrinojenin, tromboplastinin ve diğer koagülasyon proteinlerinin seyrelmesine rağmen fibrinin mikroorganizmaları sardığını ve bunun defans mekanizmalarından olduğunu göstermektedir (50). Buna karşın fibrinogenesis ve peritonit sıklığı arasındaki ilişkiyi gösteren hiçbir çalışma yoktur (48)

Periton sıvısı diyafragmatik peritona dolaşım ile geçer ve orada lenfatik kanallar ve efferent damarlarla mediastinal lenf nodlarına, torasik duktusa ve sonunda dolaşıma geçer. Periton diyalizinde lenfatik uzaklaştırmanın peritonitin önlenmesinde önemsiz olduğu düşünülmektedir (51). İkinci olarak diyaliz süresince diyalizatın drenajı sırasında bakterinin uzaklaştırılması söz konusudur (52). Periton diyalizinde konağın savunmasında ilk basamağı şu faktörler oluşturur:

1. Bakterinin IgG, C3 ve Fibronektin'le opsonizasyonu
2. LTB<sub>4</sub> ve C5a gibi kemotaktik faktörlerin üretilmesiyle periton makrofajlarının bakterilerin olduğu yere yönlendirilmesi,
3. Reseptör aracılı bağlanma ve fagositozis,
- 4 Oksidatif olan ve olmayan mekanizmalarla hücre içi öldürme (48)

#### **Opsonizasyon:**

IgG normal periton sıvısında ve SAPD diyalizatında bulunan primer immunoglobulindir. Normal periton sıvısında ve serumda IgG düzeyi 1250 mg/dl,

SAPD diyalizatında 2-50 mg/dl'dir. Kompleman düzeyi normal periton sıvısındakine göre oldukça düşük miktardadır. Diyalizat sıvısı 1-3 mg/dl C3 içerirken bu miktar normal periton sıvısında 80 mg/dl'dir. Fibronektin miktarı diyalizatta 1-5 µg/ml iken SAPD hastalarının serumunda 245 µg/ml'dir (53). Çeşitli çalışmalar diyalizatın opsonik kapasitesinin normal periton sıvısına ve seruma göre düşük olduğunu göstermiştir. Bir çok araştırmacı periton içi opsonizasyonun SAPD peritonitin önlenmesi için önemli olduğunu düşünürken, tam tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur (48)

IgG düzeyi ölçümünün tek başına peritonit gelişimini belirlemede yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Diyalizattaki opsonik aktiviteyi ölçmek için IgG'nin yanında mikrobiyal opsonizasyon için etkili oldukları bilinen C3b, C3bi, fibronektin gibi opsonik moleküllerin düzeylerine bakmak gerekir. IgG ve C3 düzeyi düşük hastalar peritonit açısından yüksek risk altındadırlar. Fibronektin opsonin gibi davranmanın yanında Fc ve C3b aracılı fagositozu da artırır (54-56). *S. aureus*, *E. coli* ve *P. Aeruginosa* gibi bazı mikroorganizmaların fagositozu için opsonizasyona gerek duyulmayabilir. SAPD hastalarında peritoneal makrofajlar opsonize olmamış *S. aureus*'u hücre duvarındaki protein A ve makrofaj yüzeyinde bulunan yüzey IgG molekülleri arasındaki ilişkiden dolayı fagosit edip öldürebilirler (57).

#### ***Peritoneal makrofajlar:***

Normal insan periton lökositleri hakkındaki ilk bilgiler infertilite ve tubal ligasyon amacıyla elektif laparoskopi yapılan kadınlardan alınan lökositler üzerine yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Normalde periton boşluğu 50 ml'den az sıvı içerir ve bu sıvıdan alınan 3-15 ml sıvı 7-12 milyon hücre içerir. Buna karşılık enfekte olmamış SAPD hastalarından alınan diyalizat 1 milyondan az veya 45 milyona kadar hücre içerebilmektedir. Çeşitli çalışmalar SAPD süresinin uzunluğuyla diyalizattaki

hücre sayısı arasında ters korelasyon olduğunu göstermiştir. Ancak diyalizat hücre sayısı ile enfeksiyona duyarlılık arasında ilişki yok gibi görünmektedir (58,59)

Laparoskopiyle elde edilen lökosit popülasyonu tipik olarak %90 makrofaj, %5-10 lenfosit, %5 nötrofil içerir. 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 (60)

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 (61)

#### *Peritoneal makrofajların fagositoz ve bakterisidal kapasitesi:*

McGregor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HPI (High Peritonitis Index) ve LPI'li (Low Peritonitis Index) hastalardan ayrılan peritoneal makrofajların fagositik kapasitelerine bakılmış ve fark bulunmamıştır (62). Diyalizin birinci yılından sonra peritoneal makrofajların fagositik ve bakterisidal kapasiteleri azalma eğilimindedir (63)

#### *Kemotaksis, transmigrasyon ve yüzey fagositoz:*

Genellikle diyaliz hastalarının diyalizatlarından elde edilen hücrelerin kemotaktik cevapları normale göre fazladır. Buna karşın yapılan çalışmalar HPI'li hastalardan elde edilen peritoneal lökositlerin kemotaktik cevabı, LPI'lilerindekine göre daha fazladır. Bütün bu gözlemler periton diyalizli hastalardan elde edilen diyalizattaki

hücrelerin sağlam olduğunu ve peritonit sıklığı ile aktivasyonlarının arttığını düşündürmektedir (64)

2-2.5 litrelik diyaliz solüsyonu peritoneal diyaliz hastasındaki periton diyalizat lökosit konsantrasyonunu  $10^3$ - $10^4$ /ml olacak şekilde azaltır. Normalde peritoneal makrofaj sayısı  $5 \times 10^5$ - $10^6$ /ml'dir. Bahsedilen testlerin in vitro yapılabilmesi için genellikle en azından  $10^6$ /ml hücreye gerek vardır. Sonuçta böyle çalışmalar sıklıkla gece takılan diyalizatın sabah alınıp ve bir kaç mililitreye konsantre edilmesiyle çalışılır (48)

#### ***Peritoneal ilk basamak konak savunmasında nötrofilin rolü***

Peritoneal kavitenin bakteriyel kirlenmesinde peritoneal nötrofillerin başlangıç cevabını yeterince değerlendirememek, diyalizattan çok az sayıda izole edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanında SAPD başlandıktan sonra diyalizatta nötrofil sayısı bir miktar artmaktadır (48).

Lokalize nötrofil yanıtından sorumlu kemoatraktanlar makrofaj kaynaklı  $LTB_4$  ve MIP-1, 2, C5a, PAF, N-formyl methionyl- kaplı bakteriyel peptidler ve IL-8'dir. IL-8 potent bir nötrofil kemoatraktandır ve LPS ve lipoteikoik asid gibi mikrobiyal ürünler veya IL-1  $\beta$  ve TNF  $\alpha$  gibi sitokinlerle uyarılmış makrofajlardan salgılanır. İnsan mezotel hücreleri IL-1  $\beta$  ve TNF  $\alpha$ 'a cevap olarak IL-8 salgırlar. Sonuçta mezotel ve makrofaj kaynaklı IL-8 nötrofil kemotaksisi indükler ve nötrofiller peritoneal savunmada ilk basamakta rol oynarlar (65,66)

#### ***Peritoneal diyalizatta makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarını inhibe eden faktörler***

Çeşitli çalışmalarda enfekte olmamış diyalizatta mononükleer ve granülosit inhibitörleri gösterilmiştir. Mononükleer hücre sitokin üretimini, granülositlerin

kemotaksisini, süperoksid üretimini, glukoz alımını ve hücre içi öldürmeyi inhibe eden faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler böbrek yetmezliği süresince kanda birikir ve diyaliz sırasında kandan peritona geçer. Diyalizattaki inhibitör aktivitenin farklılıklarının peritonit duyarlılığı üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (67,68)

#### ***Diyalizat solüsyonunun ilk basamak konak savunmasındaki rolü***

1981'de Duwe ve arkadaşları kullanımdan kalkan diyaliz solüsyonlarının nötrofil kemotaksis, fagositoz ve hücre içi öldürme fonksiyonlarını bozduğunu belirtmişlerdir. In vitro çalışmalar bunun, solüsyonların düşük pH ve hiperozmolalitesi ile ilgili olduğunu göstermiştir. Kullanımda olan solüsyonların laktatlı olmaları fagositlerin hücre içi pH'ını düşürür (69). Asidik, laktat içeren ve hiperozmolar diyaliz solüsyonları in vitro olarak lökosit fonksiyonlarını bozarlar ve bu etkilerin in vivo şartlarda da devam ettiği düşünülmektedir (70).

#### ***Hücrel immunomodulasyon***

Periton diyalizi başlangıcında hangi peritoneal lökosit biyolojisi farklılıklarında peritonit sıklığında artma görüldüğüne dair bilgi yoktur. Sonuçta periton diyalizinde hücrel immunomodulasyonla ilgili çalışmalar HPT'li hastalarla sınılıdır. Sık peritonitli hastalardan elde edilen lenfositlerin IFN  $\gamma$  üretiminin azaldığını gösteren çalışmalar sonrası, bu hastalara intraperitoneal IFN  $\alpha$  verilmesinin peritonit sıklığını azaltacağı düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda aralıklı verilen intraperitoneal IFN  $\alpha$ 'nın peritonit sıklığını azalttığı bulunmuştur (71). Deneysel olarak peritonit oluşturulmuş hayvanlarla yapılan çalışmalar bu bulguyu desteklemiştir (72). Buna karşın SAPD HPT'li hastalara 12 gram intraperitoneal gammaglobulin verilmiş ve bundan fayda sağlanmadığı rapor edilmiştir (73). Tüm bunlara rağmen SAPD dışı ciddi peritonitlerde intravenöz gammaglobulin yaygın olarak kullanılmaktadır (74). 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 (75). Aynı şekilde intraperitoneal 1,25 dihidroksi vitamin D3'ün HPI'li hastalara verilmesi düşünülmüştür. 1,25 dihidroksi vitamin D3'ün peritoneal makrofajların süperoksid üretimini ve hücre içi bakteri öldürme kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir (76).

### ***Solüsyon biyokompatibilitesi***

Diyaliz sıvısındaki Ca'un 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 (77).

Ozmotik ajan olarak glukoz yerine gliserol kullanılan solüsyonların in vitro olarak makrofaj fagositozunu azaltmasına rağmen peritonit sıklığı üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (78).

### ***Beslenme ve peritonit***

Hemodiyaliz hastalarında beslenmenin morbidite ve mortalite üzerine etkisi gösterilmiştir. Ancak bu durum periton diyalizi hastalarında tam olarak anlaşılammıştır. Hipoalbuminemili hastalarda peritonitin sık olduğu gösterilmiştir (79).

## HASTALAR VE METOD

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalında son dönem böbrek yetmezliği tanısıyla izlenen SAPD peritonitli 10 hasta alınmıştır. Çalışma grubu yaşları 32 ve 65 arasında değişen 4'ü kadın, 6'sı erkek olmak üzere 10 hastadan oluşmuştur.

Hastaların gece 24:00'de taktıkları periton diyaliz sıvıları sabah saat 8:30'da alındı. Peritonitli hastalardan sabah alınan diyalizat 400 cc'lik 2 kan torbasına aktarıldı. Kullandığımız kan torbaları CPD Adenine 1 Whole Blood (Human)'dı. Her 100 ml'in içeriği:

Sodyum sitrat (dihidrat)	2.63 gr
Sitrik asid (anhidro)	0.30 gr
Sodyum bifosfat (monohidrat)	0.22 gr
Dekstroz (monohidrat)	3.19 gr
Adenine	27.5 mg

Kan torbasına koyulan diyalizat sıvısından ayrılan nötrofillerin ve monositlerin spontan migrasyonlarına ve kemotaksislerine Boyden-Chamber metoduyla bakıldı. Kan torbalarından birisine sefodizim 0.2 gr eklendi ve her iki kan torbası 37°C'lik etüve konuldu. Sefodizimin etkisi 2 saatin sonunda başladığından ve diyalizattaki nötrofil ve monositlerin fonksiyonları 6 saat içinde kaybolduğundan her iki kan torbası 2 saat sonra etüvden alındı. Her iki diyalizattan ayrılan nötrofillerin ve monositlerin spontan migrasyonlarına ve kemotaksislerine tekrar bakıldı.

Kemotaksis ölçümü Boyden-Chamber metoduyla yapıldı. Kemoatraktan olarak ZAS ( "Zimosan Activated Serum" ) ve spontan migrasyon ölçümü için Medium 199 10X kullanıldı. Diyalizat sıvısı 2 cc NIM "Neutrophil Isolation Medium" konulmuş



plastik tüpe konularak 20 dakika santrifuj edildi Santrifuj sonrası ayrılan hücreler 5 kez PBS "Phosphate Buffered Saline" ile yıkandı 1cc Medium 199 10X + 9cc su karışımından hücre üzerine 1 cc koyuldu ve hücre sayısı  $5 \times 10^6$ 'ya ayarlandı

Her bir kişi için monosit ve nötrofillerin spontan migrasyonlarına ve kemotaksislerine bakmak üzere 4 adet Boyden-Chamber hazırlandı. İkisinin altına 0 6 cc ZAS + Medium 199 10X, diğer ikisinin altına da sadece 0 6 cc Medium 199 10X konuldu Her 4 Chamber'ın üzerine  $5 \times 10^6$  olarak hazırlanan hücrelerden 0 5 cc konuldu Kırk beş dakika  $37^\circ\text{C}$ 'de bekletildikten sonra boyama yapıldı Boyden-Chamber'larda nötrofiller için 3  $\mu\text{m}$  porlu, monositler için 5  $\mu\text{m}$  porlu selüloz nitratlı filtreler kullanıldı

***Boyama yöntemi:***

1. Absolu alkol %99 5 dk
2. Distile su 2 dk
3. Hematoksilen 1 dk
- 4 Distile su 2 dk
- 5 Çeşme suyu 10 dk
- 6 Alkol %70 2 dk
7. Alkol %95 3 dk
8. %20 Butanol
- %80 Etanol 5 dk
- 9 Xylol 10 dk

Boyama işlemi tamamlandıktan sonra boyanmış filtreler lam üzerine yerleştirildi ve üzerine immersiyon damlatıldı. Mikroskopta 40'luk okülerle nötrofillerin ve monositlerin filtrenin üst kısmından alt kısmına yaptıkları hareketleri  $\mu\text{m}$  cinsinden 5'er

kez ölçüldü ve ortalamaları alındı. Bu yöntemle nötrofil ve monositlerin ZAS ile kemotaksisleri, medium ile spontan migrasyonları hesaplandı.

Bu ölçümler her bir hasta için diyalizat kan torbasına koyulduktan hemen sonra ve 2 saatin sonunda sefodizimsiz ve sefodizimli diyalizatlardan ayrılan hücrelerle tekrarlandı.

Kemoatraktan olarak kullanılan ZAS şu şekilde hazırlandı. Kan grubu AB Rh (+) olan sağlıklı 3 kişiden kan alındı, oda ısısında 20 dk bekletilerek pıhtılaşması sağlandı ve 1400 devirde 15 dk santrifüj edilerek serumlar ayrıştırılarak karıştırıldı. Bir ml seruma 5 mg Zimosan A ilave edildikten sonra 37°C'de 1 saat bekletildi ve daha sonra 2000 devirde 20 dk santrifüj edildi. Zimosan çöktürüldükten sonra üst kısımdaki aktive serum 0.5 ml'lik tüplere konularak -20°C'de bekletildi.

#### ***İstatiksel Analiz:***

Bu çalışmadaki tanımlayıcı ve çözümleyici istatistikler, SPSS for WINDOWS istatistik paket programı ile yapıldı. Alfa yanılğı düzeyi, 0.05 olarak kabul edildi. Parametrik test kullanım koşulları sağlanmadığı için Friedman Two-Way Anova testi kullanıldı. Çalışmaya alınan 10 hastaya ait sonuçlar değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya SAPD peritonitli yaş ortalaması 49 (minimum 32, maksimum 65) olan, 4'ü kadın, 6'sı erkek olmak üzere 10 kişi alındı. Hastaların Ad ve Soyadlarının baş harfleri, dosya numaraları, yaş ve cinsiyetleri Tablo 2'de görülmektedir

**TABLO 2:** Hastaların demografik özellikleri  
( SSK: Sosyal Sigorta Kurumu Hastanesinde İzlemede )

NO	HASTA ADI	DOSYA NO	YAŞ	CİNSİYET
1	HT	126038	32	K
2	AA	229012	65	K
3	DÜ	265524	46	K
4	FS	SSK	34	K
5	AK	SSK	46	E
6	HE	199215	37	E
7	EU	83435	55	E
8	AÜ	211431	64	E
9	NT	168105	65	E
10	MD	SSK	52	E

0 saat ve 2 saat sefodizimsiz ve sefodizimli monosit ve nötrofil spontan migrasyonu ve kemotaksisleri Tablo 3 ve 4'de görülmektedir

0 saat monosit spontan migrasyonu minimum 30, maksimum 30, ortanca 30, monosit kemotaksisi minimum 28, maksimum 45, ortanca 40, nötrofil spontan migrasyonu minimum 30, maksimum 30, ortanca 30, nötrofil kemotaksisi minimum 35, maksimum 60, ortanca 40 olarak bulunmuştur (Tablo 5) 2 saat sefodizimsiz monosit spontan migrasyonu minimum 30, maksimum 35, ortanca 30, monosit kemotaksisi minimum 30, maksimum 50, ortanca 37, nötrofil spontan migrasyonu minimum 30, maksimum 35, ortanca 35, nötrofil kemotaksisi minimum 35, maksimum 60, ortanca 42 olarak bulunmuştur (Tablo 6) 2 saat sefodizimli monosit spontan migrasyonu minimum 30 , maksimum 45 , ortanca 35, monosit kemotaksisi minimum 37,

maksimum 60, ortanca 50, nötrofil spontan migrasyonu minimum 30, maksimum 35, ortanca 35, nötrofil kemotaksisi minimum 35, maksimum 70, ortanca 47 olarak bulunmuştur (Tablo 7).

2. saat sefodizimli monosit spontan migrasyonu 0 saat ve 2. saat sefodizimsiz monosit spontan migrasyonuna göre anlamlı artış gösteriyordu (  $p=0.008$  )

2. saat sefodizimli monosit kemotaksisi 0 saat ve 2. saat sefodizimsiz monosit kemotaksisine göre anlamlı artış gösteriyordu (  $p=0.0005$  )

2. saat sefodizimli nötrofil spontan migrasyonu 0 saat ve 2. saat sefodizimsiz nötrofil spontan migrasyonuna göre anlamlı artış göstermiyordu (  $p=0.0537$  )

2. saat sefodizimli nötrofil kemotaksisi 0 saat ve 2. saat sefodizimsiz nötrofil kemotaksisine göre anlamlı artış gösteriyordu (  $p=0.0247$  )

Hastaların 0 saat, 2. saat sefodizimsiz ve sefodizimli monosit spontan migrasyonları Şekil 2'de, monosit kemotaksisleri Şekil 3'de, nötrofil spontan migrasyonları Şekil 4'de ve nötrofil kemotaksisleri Şekil 5'de görülmektedir.

**Tablo 3:** Hastaların monosit spontan migrasyonu ve kemotaksisi ( 0. saat ve 2. saat sefodizimli ve sefodizimsiz ) ( \* $\mu\text{m}$ )

( 0.s. MM: 0. saat monosit spontan migrasyonu, 0 s. MK: 0. saat monosit kemotaksisi, 2.s. S'siz MM: 2. saat sefodizimsiz monosit spontan migrasyonu, 2.s. S'siz MK: 2. saat sefodizimsiz monosit kemotaksisi, 2.s. S'li MM: 2. saat sefodizimli monosit spontan migrasyonu, 2.s. S'li MK: 2. saat sefodizimli monosit kemotaksisi )

NO	0.s. NM*	0.s. NK*	2.s. S'siz NM*	2.s. S'siz NK*	2.s. S'li NM*	2.s. S'li NK*
1	30	45	30	50	45	60
2	30	30	30	30	30	50
3	30	40	30	40	35	60
4	30	40	30	40	35	50
5	30	28	30	30	40	37
6	30	40	35	45	40	50
7	30	35	30	35	35	50
8	30	40	30	35	35	50
9	30	30	30	30	30	45
10	30	40	30	30	35	50

**Tablo 4:** Hastaların nötrofil spontan migrasyonu ve kemotaksisi ( 0. saat ve 2. saat sefodizimli ve sefodizimsiz ) ( \* $\mu\text{m}$ )

( 0.s. NM: 0. saat nötrofil spontan migrasyonu, 0.s. NK: 0. saat nötrofil kemotaksisi, 2.s. S'siz NM: 2. saat sefodizimsiz nötrofil spontan migrasyonu, 2.s. S'siz NK: 2. saat sefodizimsiz nötrofil kemotaksisi, 2.s. S'li NM: 2. saat sefodizimli nötrofil spontan migrasyonu, 2.s. S'li NK: 2. saat sefodizimli nötrofil kemotaksisi )

NO	0.s. NM*	0.s. NK*	2.s. S'siz NM*	2.s. S'siz NK*	2.s. S'li NM*	2.s. S'li NK*
1	30	60	30	60	30	60
2	30	35	30	35	35	45
3	30	40	30	50	35	55
4	30	35	30	35	30	37
5	30	60	35	50	35	70
6	30	35	30	35	35	40
7	30	35	30	35	35	40
8	30	40	30	35	35	45
9	30	40	30	40	35	45
10	30	45	30	45	30	50

**Tablo 5:** Hastaların 0. saat monosit ve nötrofil spontan migrasyonu ve kemotaksisine ait minimum, maksimum ve ortanca değerleri ( MM: monosit spontan migrasyonu, MK: monosit kemotaksisi, NM: nötrofil spontan migrasyonu, NK: nötrofil kemotaksisi) ( $^*\mu\text{m}$ ).

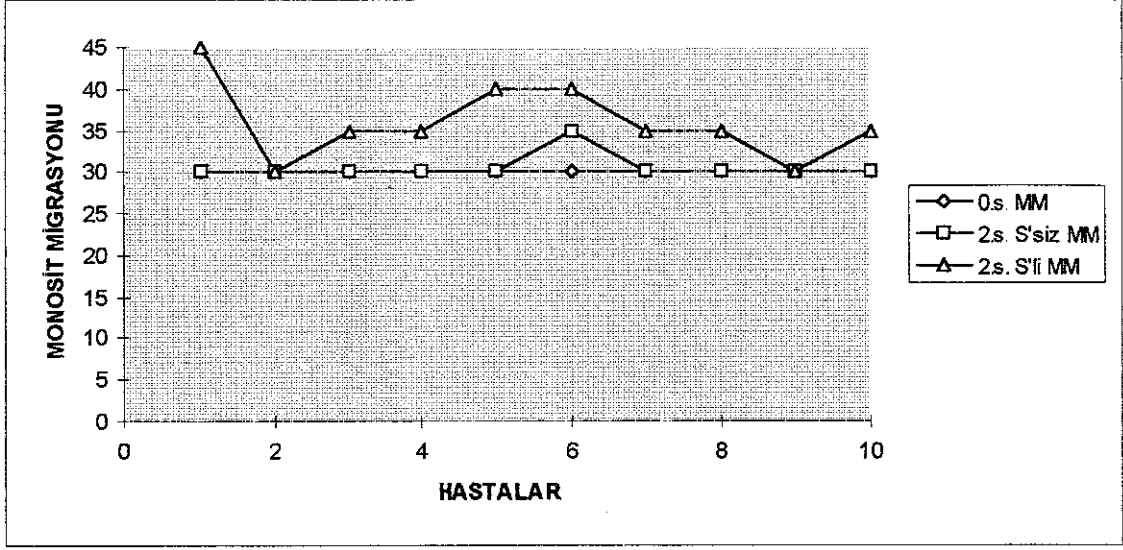
<i>0. saat</i>	<b>MM*</b>	<b>MK*</b>	<b>NM*</b>	<b>NK*</b>
<b>minimum</b>	30	28	30	35
<b>maksimum</b>	30	45	30	60
<b>ortanca</b>	30	40	30	40

**Tablo 6:** Hastaların 2. saat sefodizimsiz monosit ve nötrofil spontan migrasyonu ve kemotaksisine ait minimum, maksimum ve ortanca değerleri ( MM: monosit spontan migrasyonu, MK: monosit kemotaksisi, NM: nötrofil spontan migrasyonu, NK: nötrofil kemotaksisi) ( $^*\mu\text{m}$ ).

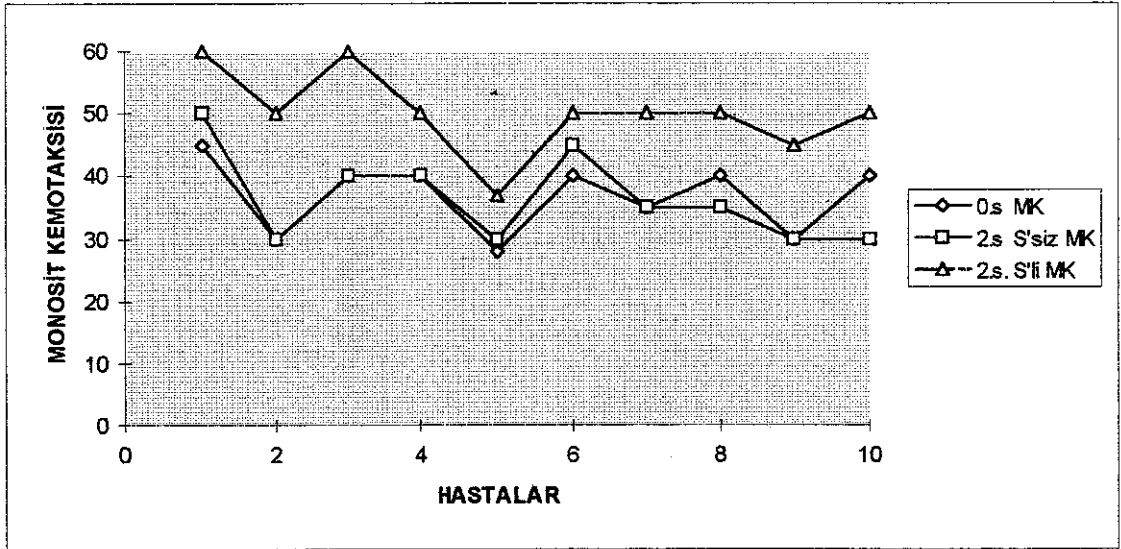
<i>2. saat sefodizimsiz</i>	<b>MM*</b>	<b>MK*</b>	<b>NM*</b>	<b>NK*</b>
<b>minimum</b>	30	30	30	35
<b>maksimum</b>	35	50	35	60
<b>ortanca</b>	30	37	35	42

**Tablo 7:** Hastaların 2. saat sefodizimli monosit ve nötrofil spontan migrasyonu ve kemotaksisine ait minimum, maksimum ve ortanca değerleri ( MM: monosit spontan migrasyonu, MK: monosit kemotaksisi, NM: nötrofil spontan migrasyonu, NK: nötrofil kemotaksisi) ( $^*\mu\text{m}$ ).

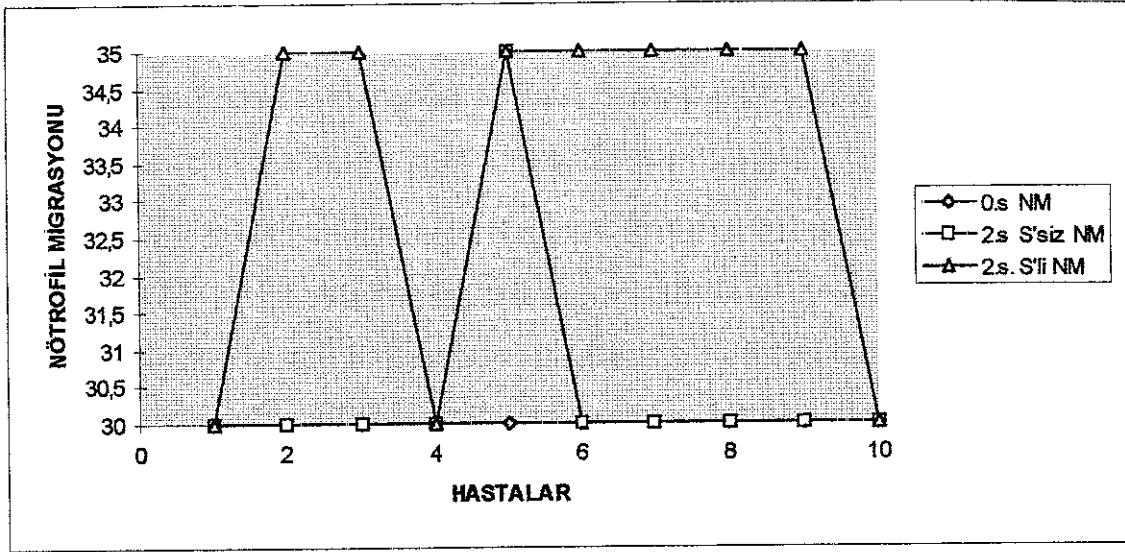
<i>2. saat sefodizimli</i>	<b>MM*</b>	<b>MK*</b>	<b>NM*</b>	<b>NK*</b>
<b>minimum</b>	30	37	30	35
<b>maksimum</b>	45	60	35	70
<b>ortanca</b>	35	50	35	47



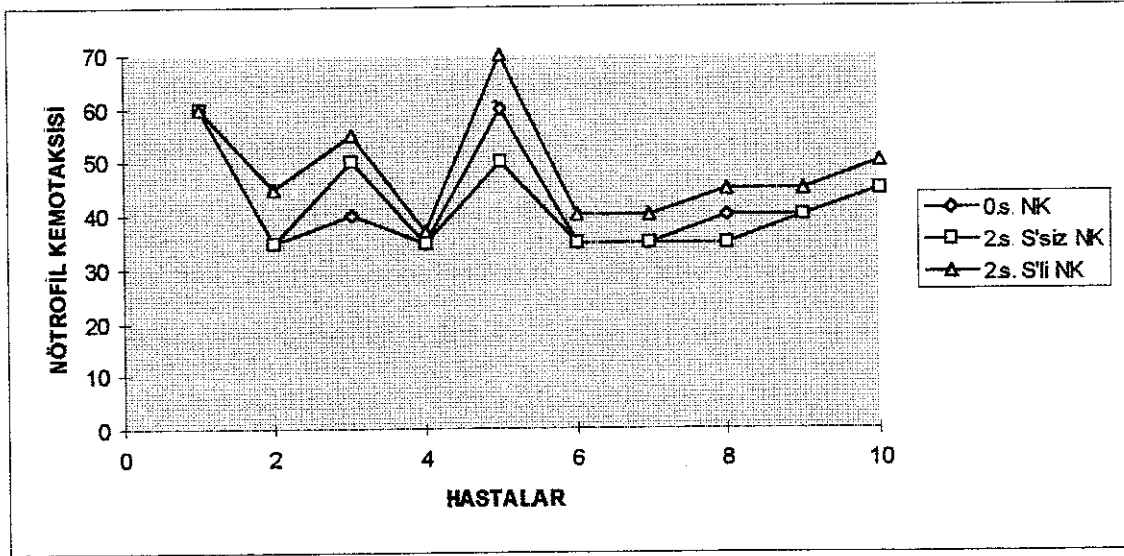
Şekil 2: Hastaların 0. saat ve 2. saat sefodizimsiz ve sefodizimli monosit spontan migrasyonları (0.s. MM: 0. saat monosit spontan migrasyonu, 2.s. S'siz MM: 2. saat sefodizimsiz monosit spontan migrasyonu, 2.s. S'li MM: 2. saat sefodizimli monosit spontan migrasyonu) (µm).



Şekil 3: Hastaların 0. saat ve 2. saat sefodizimsiz ve sefodizimli monosit kemotaksisi (0.s. MK: 0. saat monosit kemotaksisi, 2.s. S'siz MK: 2. saat sefodizimsiz monosit kemotaksisi, 2.s. S'li MK: 2. saat sefodizimli monosit kemotaksisi) (µm).



**Şekil 4:** Hastaların 0. saat ve 2. saat sefodizimsiz ve sefodizimli nötrofil spontan migrasyonları (0.s. NM: 0 saat nötrofil spontan migrasyonu, 2.s. S'siz NM: 2. saat sefodizimsiz nötrofil spontan migrasyonu, 2.s. S'li NM: 2. saat sefodizimli nötrofil spontan migrasyonu) ( $\mu\text{m}$ ).



**Şekil 5:** Hastaların 0. saat ve 2. saat sefodizimsiz ve sefodizimli nötrofil kemotaksileri (0.s. NK: 0. saat nötrofil kemotaksisi, 2.s. S'siz NK: 2. saat sefodizimsiz nötrofil kemotaksisi, 2.s. S'li NK: 2. saat sefodizimli nötrofil kemotaksisi) ( $\mu\text{m}$ ).



## TARTIŞMA

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizinin son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde kullanımı gittikçe artmaktadır. Bu tedavinin major komplikasyonlarından birisi diyaliz kateteri aracılığıyla *Staphylococcus epidermidis*le oluşan peritonittir. Bu organizma düşük virulansa sahiptir, enfekte diyalizatta çok az miktarda bakteri üretilebilir, tedavisiz peritonit nadiren geriler ve uygun tedavilerde bile peritonit tekrarlar (3). Bütün bu nedenlerden dolayı antibiyotik tedavisinin yanında, konağın savunma mekanizmalarının da mikroorganizmaları yok etmede yetersiz kaldığı düşünülebilir. Bu savunma mekanizmalarının başında nötrofil ve monosit gelmektedir.

Peritonit için bilinen risk faktörleri diabetes mellitus ve zenci ırkıdır. Her ne kadar bu risk faktörleriyle konağın defans parametrelerindeki yetersizlikler arasında ilişki olduğu düşünülse de yeterli bilgi henüz yoktur (46). Bazı hastaların ilk jenerasyon aseptik diyaliz torbaları kullanmalarına rağmen 2 yılın üzerinde peritonit geçirmemeleri, peritonitsiz diyalizatların %7'sinde canlı mikroorganizma gösterilmiş olması konağın defans mekanizmalarının önemli olduğunu düşündürmektedir (4,47).

Normal insan periton beyaz küreleri hakkındaki bilgiler ilk olarak infertilite ve tubal ligasyon amacıyla elektif laparoskopi yapılan kadınlardan alınan beyaz küreleri üzerine yapılan çalışmalardan alınmıştır. Normalde periton boşluğu 50 ml'den az sıvı içerir 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 (38). 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 (58,59).

Laparoskopi lökosit popülasyonu tipik olarak %90 makrofaj, % 5-10 lenfosit %5 nötrofil içerir. Enfekte olmamış SAPD diyalizat lökosit içeriği konusundaki

sonuçlar eliŐkildir Makrofaj %20-95, lenfosit %2-84 ve nötrofil için %0-27 gibi sonuçlar bildirilmiştir Yapılan çalışmalarda diyalizat lökosit içeriğinin peritonitin önlenmesiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (60).

1983'te Verbrugh ve arkadaşları SAPD hastalarında diyalizatta opsonik aktivite ve lökosit içeriğini gösterdi Bu alıŐma periton makrofajlarının ve IgG ve kompleman olarak bilinen diyalizat opsoninlerinin SAPD uygulanan hastalarda konak savunmasında ilk basamağı oluŐturduĐunu göstermiştir (49)

Diyaliz yapılmayanlarda peritondan serbest ve fagosite edilmiş mikroorganizmalar lenfatik yolla, fibrin yapışması ve adhezyon formasyonuyla, periton sıvısının antibakteriyel komponentleri aracılığıyla uzaklaştırılır (48)

Diyaliz süresince peritonit durumunda gözle de görülebilen yoğun fibrin ağı oluşur. Klinik olarak peritonit olmaması halinde bile diyalizat içinde fibrin ağı görülebilmektedir Bu gözlemler diyalizatta fibrinojenin, tromboplastinin ve diğer koagulasyon proteinlerinin seyrelmesine rağmen fibrinin mikroorganizmaları sarmasının defans mekanizması olduğunu dŐtndrmektedir Buna karşın fibrinogenesis ve peritonit sıklığı arasındaki ilişkiyi gösteren hiçbir çalışma yoktur (48).

Periton sıvısı diyafragmatik peritona dolaŐımla geçer ve orada lenfatik kanallar ve efferent damarlarla mediastinal lenf nodlarına, torasik duktusa ve sonunda dolaşıma geçer Periton diyalizinde lenfatik uzaklaştırmanın peritonitin önlenmesinde önemsiz olduğu dŐtnlmektedir (51) İkinci olarak diyaliz süresince diyalizatın drenajı sırasında bakterinin uzaklaştırılması sözkonusudur (52)

Periton diyalizinde konağın savunmasında ilk basamak bakterinin IgG, C3 ve fibronektin'le opzonizasyonu, LTB<sub>4</sub> ve C5a gibi kemotaktik faktörlerin üretilmesiyle periton makrofajlarının bakterilerin olduğu yere yönlendirilmesi, reseptör aracılı bağlanma ve fagositozis, oksidatif olan ve olmayan mekanizmalarla hücre içi ldrmedir (48)

IgG normal periton sıvısında ve SAPD diyalizatında bulunan primer immunoglobulindir. Normal periton sıvısında ve serumda IgG düzeyi 1250 mg/dl'dir. SAPD diyalizati 2-50 mg/dl IgG içerir. Kompleman düzeyi normal periton sıvısındakine göre oldukça düşüktür. Diyalizat 1-3 mg/dl C3 içerirken, bu miktar normal periton sıvısında 80 mg/dl'dir. Fibronektin miktarı diyalizatta 1-5 µg/ml'dir, bu miktar SAPD hastalarının serumunda 245 µg/ml'dir (53).

Çeşitli çalışmalar diyalizatın opsonik kapasitesinin normal periton sıvısına ve seruma göre düşük olduğunu göstermiştir. SAPD peritonitinin önlenmesi için periton içi opsonizasyonun etkili olmasının önemli olduğunu birçok araştırmacı düşünürken, tam tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu anlaşmazlığın sebepleri muhtemelen şunlardır:

1. IgG'e karşı total opsonik aktivite: Coles ve arkadaşları düşük diyalizat IgG düzeylerine rağmen seyrek peritonitis geçiren insanlar belirlemişlerdir. Bu çalışma IgG düzeyi ölçümünün tek başına peritonit gelişimini belirlemede yetersiz kaldığını göstermektedir. Bir çok araştırmacı diyalizattaki opsonik aktiviteyi ölçmek için IgG'nin yanında mikrobiyal opsonizasyon için etkili oldukları bilinen C3b, C3bi, fibronektin gibi opsonik moleküllerin düzeylerine bakmayı tercih etmektedirler. Gerçekten de bazı çalışmalarda peritoneal diyalizatta IgG'nin yanında komplementinde opsonik aktiviteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. IgG ve C3 düzeyi düşük hastalar peritonit açısından yüksek risk altındadırlar. Fibronektin opsonin gibi davranmanın yanında Fc ve C3b aracılı fagositozu arttırmaktadır (55,56).

2. Non-opsonik fagositozis: S. aureus, E. coli ve P. Aeruginosa gibi bazı mikroorganizmaların fagositozu için opsonizasyona gerek duyulmayabilir. SAPD hastalarında peritoneal makrofajlar opsonize olmamış S. aureus'un hücre duvarındaki protein A ve makrofaj yüzeyinde bulunan yüzey IgG molekülleri arasındaki ilişkiden dolayı fagosite edip öldürebilirler (57).

SAPD süresince günde  $3-4 \times 10^7$  peritoneal makrofajın diyalizatla kaybolduğu tahmin edilmektedir. Bu devamlı makrofaj kaybı sonucunda dolaşan monositin aşırı 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 gösterilmiştir (61)

Genellikle diyaliz hastalarının diyalizatlarından elde edilen hücrelerin kemotaktik cevapları normale göre fazla bulunmuştur (64). HPI'li hastalardan elde edilen peritoneal lökositlerin kemotaktik cevabı LPI'lilerindekine göre daha fazla bulunmuştur. Bütün bu gözlemler periton diyalizli hastalardan elde edilen diyalizat hücrelerinin sağlam olduğunu ve peritonit sıklığı arttıkça aktivasyonlarının arttığını göstermektedir (48)

Çalışmamızda diyalizat nötrofil ve monositlerin spontan migrasyonlarını normalin altında bulduk. Literatürde diyalizat nötrofil ve monositlerin spontan migrasyonlarını gösterir çalışmaya rastlamadık. Bulduğumuz diğer bir sonuç diyalizat nötrofil ve monositlerin kemotaksislerinin normalin altında olmasıydı. Literatürle olan bu uyumsuzluğun teknik nedenlerden, hücreleri ayırtımadaki hatadan olabileceği düşünüldü. Ancak yöntem retrospektif olarak tekrar değerlendirildiğinde buna ihtimal verilmedi. Aşağıda görüleceği gibi hiperozmolar diyalizatın lökositlerin fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların gece taktıkları diyalizat kullanıldığı için hiperozmolar şartlarda çalışmış olduk. Bu nedenle hastalara bilgi verilip, yazılı izin alındıktan sonra daha az ozmolar torbalarda bu çalışmayı devam ettirmek uygun olacaktır.

Normalde peritoneal makrofaj  $5 \times 10^5 - 10^6$ /ml arasında değişirken, 2-2.5 litrelik diyaliz solüsyonu SAPD diyalizatındaki beyaz küre konsantrasyonunu azaltır ( $10^3 - 10^4$ /ml) Bahsedilen testlerin in vitro şartlarda yapılabilmesi için genellikle en azından  $10^6$ /ml hücreye gerek vardır. Sonuçta böyle çalışmalar sıklıkla gece takılan diyalizat solüsyonunun sabah alınıp, bir kaç mililitreye konsantre edilmesiyle yapılır (48).

SAPD peritoneal makrofajların ve normal kontrol hücrelerinin in vitro fagositik kapasitelerini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli çalışmalarda HPI ve LPI'li hastalardan ayrılan peritoneal makrofajların fagositik kapasitelerine bakılmış ve fark bulunmamıştır (49,62,63,64,80,81,82).

SAPD peritoneal makrofajlarını bakterisidal kapasitelerine ait sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda normal peritoneal makrofajlara göre normal bulunmuşken, bazılarında düşük bulunmuştur. Lamperi ve arkadaşları HPI'li hastalardan alınan makrofajların bakterisidal aktivitesini LPI'li hastalara göre daha düşük bulmuşlardır (68). Buna karşın McGregor ve arkadaşları peritonit sıklığı ile hücre içi öldürme arasında korelasyon gösterememiştir. Bunun yanında HPI'li hastaların bir kısmında makrofajların bakteriyi fagosit edip öldürme yeteneklerini azalmış olarak bulmuşlardır (62). Diyalizin birinci yılından sonra peritoneal makrofajların fagositik ve bakterisidal kapasiteleri azalma eğilimindedir (63).

Lokalize nötrofil yanıtından sorumlu kemoatraktanlar makrofaj kaynaklı  $LTB_4$  ve MIP-1, 2, C5a, PAF, N-formyl methionyl- kaplı bakteriyel peptidler ve IL-8'dir. IL-8 potent bir nötrofil kemoatraktandır ve LPS, lipoteikoik asid gibi mikrobiyal ürünler veya IL-1  $\beta$  ve TNF  $\alpha$  gibi sitokinler aracılığı ile makrofajlardan salgılanır. İnsan mezotel hücreleri IL-1  $\beta$  ve TNF  $\alpha$ 'a yanıt olarak IL-8 salgırlar. Sonuçta mezotel ve makrofaj kaynaklı IL-8 nötrofil kemotaksisi indükler ve nötrofiller peritoneal savunmada ilk basamakta rol oynarlar (65,66).

Çeşitli çalışmalarda enfekte olmamış diyalizatta mononükleer hücre sitokin üretimini, granulositlerin kemotaksisini, süperoksid üretimini, glukoz alımını ve hücre içi öldürmeyi inhibe eden faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler böbrek yetmezliği süresince kanda birikir ve diyaliz sırasında kandan peritona geçer. Diyalizattaki inhibitör aktivitenin farklılıklarının peritonit duyarlılığı üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (67,68)

1981'de Duwe ve arkadaşları kullanımdan kalkan diyaliz solüsyonlarının nötrofil kemotaksis, fagositoz ve hücre içi öldürme fonksiyonlarını bozduğunu göstermişlerdir. İn vitro çalışmalarla bu etkinin solüsyonların düşük pH ve hiperozmolalitesi ile ilgili bulunmuştur. Kullanımda olan solüsyonların laktatlı olması fagositlerin hücre içi pH'ını düşürür (69). Asidik, laktat içeren ve hiperozmolar diyaliz solüsyonları in vitro olarak lökosit fonksiyonlarını bozar ve bu etkilerin in vivo şartlarda da devam ettiği düşünülmektedir. De Fijter ve arkadaşları CCPD hastalarına pH=5 olan diyaliz solüsyonu verip, 30 dakika sonra geri almışlar ve pH=7 olan solüsyona göre hücrelerin fagositik ve bakterisidal kapasitelerinin azaldığını göstermişlerdir (70).

Peritoneal opsonik kapasiteyi arttırmak için intraperitoneal IgG verilmesi ve stafilokokal 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. Periton diyalizi başlangıcında peritoneal lökosit biyolojisinin nasıl olduğunda peritonit sıklığının arttığına dair bilgi yoktur. Sonuçta periton diyalizinde hücrel immunomodulasyonla ilgili çalışmalar HPT'li hastalarla sınırlıdır. Sık peritonitli hastalardan elde edilen lenfositlerin IFN  $\gamma$  üretiminin azaldığını gösteren çalışmalar sonrası, bu hastalara intraperitoneal IFN  $\alpha$  verilmesinin peritonit sıklığını azaltacağı düşünülmüştür. Lamperi ve arkadaşları HPT'li hastalara 21 günde bir 24 saat boyunca 12 gr IgG vermişler ve 1/6.2 olan peritonit olma sıklığını 1/21.6'a indirdiğini göstermişlerdir (71).

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 (75)

Stafilokok aşılılarıyla yapılan ilk çalışmalar Gr(+) peritonitlere karşı korunma olduğunu göstermiştir. Daha sonra plaseboyla yapılan kontrollü çalışmalar fark olmadığını göstermiştir (83)

Aynı şekilde intraperitoneal 1,25-dihidroksivitamin-D<sub>3</sub>'ün HPI'li hastalara verilmesi düşünülmüştür. 1,25-dihidroksivitamin-D<sub>3</sub>'ün peritoneal makrofajların süperoksit üretimini ve hücre içi bakteri öldürme kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşın Chan ve arkadaşları intraperitoneal 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> verilmesinin peritoneal makrofaj kemotaksisi üzerine etkisinin olmadığını, fakat random migrasyonu baskıladığını göstermişlerdir. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün peritoniti önlemede etkili olup olmadığını gösteren kontrollü klinik çalışma yoktur (76).

Diyaliz solüsyonundaki Ca'un peritoneal konak savunmalarındaki rolü konusundaki sonuçlar çelişkilidir. Hutchinson ve arkadaşları 1,25 mmol/l Ca ve 1,75 mmol/l Ca içeren diyaliz solüsyonlarının peritoneal makrofaj fonksiyonları üzerine olan etkilerini incelemişler ve 1,25 mmol/l Ca'un daha çok baskıladığını bulmuşlardır. Bütün peritonitler gözönüne alındığında iki solüsyon arasında fark bulunmamıştır (77)

Ozmotik ajan olarak glukoz yerine gliserol kullanılan solüsyonların in vitro olarak makrofaj fagositozunu azaltmasına rağmen peritonit sıklığı üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (78).

Hemodiyaliz hastalarında beslenmenin morbidite ve mortalite üzerine etkisi gösterilmiştir. Ancak bu durum periton diyalizi hastalarında tam olarak anlaşılammıştır. Hipoalbuminemili hastalarda peritonitin sık olduğu gösterilmiştir (79).

Sefodizim antibakteriyal özelliği yanında, vücudun savunma mekanizması üzerine de etkileri olduğu gösterilmiş bir antibiyotiktir (10,11) Diyabetik hastalardan elde edilen nötrofiller in vitro sefodizimle etkileştiğinde kemotaksisleri normale yaklaşmıştır (40).

Sağlıklı gönüllülere sefodizim 2 g intravenöz verildiğinde nötrofil ve monosit fagositozunda, lenfosit proliferasyonunda artış görölmüştür Nötrofillerin sefodizimle etkileşmesinden sonra S aureusu öldürme kapasitesinde artış görölmüştür (37).

Hemodiyaliz hastalarına sefodizim 2 g/gün intravenöz olarak verilmiş ve monositlerin fagositik fonksiyonu normale yaklaşmıştır (41). Multiple myeloma tanısı alan hastalara sefodizim 2 g/gün 7 gün verilmiş ve baskılanmış nötrofil fonksiyonlarında düzelme görölmüştür (42). Testiküler kanser nedeniyle kemoterapi alan hastalara sefodizim 2 g/gün 7 gün verilmiş ve CD4/CD8 oranında artış görölmüştür. Aynı şekilde pnömoni nedeniyle sefodizim alan hastalarda da CD4/CD8 oranında artış görölmüştür (43)

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalara sefodizim 2 g intravenöz verilmiş ve monosit kemotaksisinde artış görölmüştür (44).

Literatürü taradığımızda sefodizimin SAPD peritonitli hastaların diyalizat nötrofil ve monosit spontan migrasyonları ve kemotaksislerine olan etkisini gösteren çalışmaya rastlamadık. Bu etkiyi görmek için yaptığımız bu çalışmada sefodizimin SAPD peritonitli hastaların diyalizatındaki monosit spontan migrasyonunu, kemotaksisini ve nötrofil kemotaksisini anlamlı derecede arttırdığını gördük. Literatürde sefodizimin immun sistemi baskılanmış kişilerde nötrofil ve monositlerin kemotaksislerini normale yaklaştırdığı rapor edilmektedir (42,44) Bizim çalışmamızda da hastalarımızın nötrofil ve monosit kemotaksisleri normale yaklaşmıştır. Ancak



literatürde sefodizimin immun olaylardaki rolünü nasıl gerçekleştirildiğine dair bilgi yoktur Bu etkisini aydınlatmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

## SONUÇLAR

1. Çalışmamıza SAPD peritonitli 10 hasta alındı. Bu hastaların diyalizat nötrofil ve monosit spontan migrasyon ve kemotaksislerine bakıldı. Diyalizata sefodizim eklendikten sonra bu testler tekrarlandı.
2. Hastalardan alınan diyalizat nötrofil ve monosit spontan migrasyon ve kemotaksisleri normalden düşük bulundu.
3. Sefodizim eklendikten sonraki diyalizat nötrofil kemotaksisinde ve monosit spontan migrasyon ve kemotaksisinde artış görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı.
4. SAPD peritonitli hastalarda intraperitoneal sefodizimin etkisini *invivo* değerlendirmek için bir çalışma planlanmıştır.
5. Sefodizimin immun olaylardaki etkisini anlamak için intraperitoneal uygulama öncesi ve sonrası, diyalizat IgG, TNF  $\alpha$ , IL-1, C3, C5a, fibronectin düzeylerine bakmak opsonizasyonda hangilerinin etkili oldukları hakkında bilgi verecektir.
6. Sefodizim antibiyotik olduğundan, klinik kullanımı doğal olarak SAPD peritonitte olacaktır. Ancak peritonitsiz diyalizat nötrofil ve monosit spontan migrasyonu ve kemotaksislerine olan etkisini de değerlendirmeyi amaçladık. Peritonitsiz diyalizattan ayrılan nötrofil ve monosit spontan migrasyonu ve kemotaksislerinde yürüme görülmedi. Bu nedenle peritonitsiz diyalizattan hücre ayırma işlemi yeniden gözden geçirilip, bu parametrelerin tekrar çalışılması planlanmıştır.
7. Bulduğumuz nötrofil ve monosit spontan migrasyonu ve kemotaksisleri literatürdeki sonuçlara göre daha düşük çıktı. Yine literatürde hiperozmolar diyalizatların nötrofil ve monosit spontan migrasyonu ve kemotaksislerini azalttığı görülmektedir. Bizim de çalıştığımız diyalizatlar hastaların gece torbaları olduğundan hiperozmolar

solüsyonlardı Bu nedenle hastaları bilgilendirip yazılı izin aldıktan sonra aynı çalışmayı daha düşük ozmolar diyalizatlarla yapmak uygun olacaktır.

8. Literatürde gördüğümüz gibi sefodizim nötrofillerin ve monositlerin kemotaksislerinden çok fagositoz özelliklerini daha anlamlı ölçüde arttırmaktadır. Bu nedenle sefodizimin diyalizat nötrofil ve monositlerin fagositozuna olan etkisine bakılması planlanmıştır.

## ÖZET

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizinin son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde kullanımı gittikçe artmaktadır. SAPD tedavisinin major komplikasyonlarından birisi de peritonittir. Enfekte diyalizatta çok az miktarda bakteri üretilebilir, tedavisiz peritonit nadiren geriler ve uygun tedavilerde bile peritonit tekrarlar. Bütün bu nedenlerden dolayı antibiyotik tedavisinin yanında, konağın savunma mekanizmaları mikroorganizmaları yok etmede yetersiz kalıyor gibi görünmektedir. Peritonitin üstesinden gelmek veya tedavi süresini kısaltmak amacıyla çeşitli tedaviler denenmektedir. Sefodizimin antibakteriyal özelliği yanında, vücudun savunma mekanizması üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir. Literatürü taradığımızda Sefodizimin SAPD peritonitli hastaların diyalizat nötrofil ve monosit spontan migrasyonları ve kemotaksilerine olan etkisini gösteren çalışmaya rastlamadık. Bunun üzerine bu etkiyi görmek için SAPD peritonitli 10 hastada yaptığımız bu çalışmada, sefodizimin SAPD peritonitli hastaların diyalizatındaki monosit spontan migrasyonu ve kemotaksisi, nötrofil kemotaksisi anlamlı derecede arttırdığını gördük ( $p < 0.05$ ).

**KAYNAKLAR**

1. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 88(4):449-456,1978
2. Twardowski ZI. Peritoneal dialysis: Current technology and techniques *Perit Dial Int* 85:161-182, 1989.
3. Keane WF, Everett ED, Golper TA, Gokal R, Halstenson C, Kawaguchi Y, Riells M, Vas S, Verbrugh HA. Peritoneal dialysis peritonitis treatment recommendations: 1993 update. *Perit Dial Int* 13:14-28,1993.
4. Williams PS, Hendy MS, Ackrill P. Routine daily surveillance cultures in the management of SAPD patients *Perit Dial Bull* 7(3):183-186, 1987
5. Barradell LB, Brogden RN. Cefodizime: A review. *Drugs* 44(5):801-834,1992
6. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, 1994:329-337.
7. Synderman R, Goetzi EJ. Molecular and cellular mechanism of leukocyte chemotaxis *Science*, 213:830-836,1981
8. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, 1994:1543-1559
9. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, 1994: 431-435.
10. Labro MT. Cefodizime as a biological modifier: a review of its in vivo and in vitro immunomodulatory properties. *J Chemother (Suppl C)*:37-47, 1990
11. Barre J. Pharmacokinetics of Cefodizime: a review of the data on file. *J Chemother (Suppl C)*:95-101,1990.
12. Limbert M, Klesel N, Seeger K, Seibert G, Winmler I. Cefodizime, an aminothazolylcephalosporin I. In vitro activity *J Antibiot* 37(8): 892-900, 1984.

13. Ahonkhai VI, Cherubin CE, Shulman MA. In vitro activity of cefodizim (HR-221). *Antimicrob Agents Chemother* 22(4):715-718, 1982
14. Jones RN, Barry AL, Thornsberry C, Wilson HW. In vitro antimicrobial activity evaluation of cefodizim (HR221), a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 20(6): 760-768, 1981
15. Deguchi K, Yokota N, Koguchi M, Nakane Y, Suzuki Y. Synergistic action of cefodizim and other antimicrobial agents on clinically isolated microorganisms. *Jpn J Antibiot* 44(12): 1386-1391, 1991.
16. Hyodo A, Higashitani F, Mitsuhashi S. In vitro and in vivo antibacterial activity of cefodizime. *Chemotherapy* 36:1-24, 1988.
17. Khan MY, Gruninger RP, Nelson SM, Obaid SR. Comparative in vitro activity of cefodizime, ceftazidime, aztreonam, and other selected antimicrobial agents against *Neisseria Gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 23(3):477-478, 1983.
18. Abeck D, Johnson AP, Dangor Y, Ballard RC. Antibiotic susceptibilities and plasmid profiles of *Haemophilus ducreyi* isolates from southern Africa. *J Antimicrob Chemother* 22(4):437-444, 1988
19. Wise R, Andrews JM, Ashby JP. In vitro activity of cefodizime against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 26(Suppl C):9-12, 1990
20. Scully BE, Jules K, Neu HC. In vitro activity and beta lactamase stability of cefodizime, an aminothiazolyl imminomethoxy cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 23(6):907-913, 1983
21. Kasai K, Tsuji A, Miyazaki A, Goto S, Fujimoto K. In vitro antibacterial activity and beta-lactamase stability of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jpn J Antibiot* 37(7):1294-1305, 1984.

22. Dagrosa EE, Hajdu P, Malerczyk V, Looze S, Seeger K. Dose linearity and other pharmacokinetics of cefodizime after single dose intravenous administration. *Clin Ther* 10(1):18-31, 1987
23. Schafer-Korting M, Korting HC, Maass L, Klesel N, Grigoleit HG. Cefodizime penetration into skin suction blister fluid following a single intravenous dose. *Eur J Clin Pharm* 30:295-298, 1986.
24. Davies BI, Masen FPV, Geraedts WH. Clinical and bacteriological experience with cefodizime in acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Infection* 20 (Suppl 1):22-25, 1992
25. Cho N, Fukunaga K, Knuii K. Pharmacokinetic and clinical studies on obstetrics and gynecology. *Jpn J Antibiot* 42(10):2069-2081, 1989.
26. Itagaki N, Hasegawa H, Sakgachi M, Oono T, Iwamoto I. Pharmacokinetics of cefodizime in patients undergoing hemodialysis. *Jpn J Antibiot* 44(12):1392-1396, 1991.
27. Maesen FPV, Davies BI, Bair C, Sumajow CA. Cefodizime in acute purulent exacerbations of chronic respiratory disease. *J Antimicrob Chemother* 22:229-235, 1988
28. Maesen FPV, Davies BI, Bergh JJ, Meek JCE. Cefodizime and cefotaxime in acute exacerbations of chronic bronchitis: a randomized double-blind prospective study in 180 patients. *J Antimicrob Chemother* 25: 413-422, 1990
29. Gialdroni Grassi G. Cefodizime in clinical trial reports. *J Antimicrob Chemother* 26(Suppl C): 117-125, 1990.
30. Van der Willigen AH, Wagenvoort JHT, Schalla WO, Knapp JS, Boot JM. Randomized comparative study of 0.5 and 1 g of cefodizime versus 1 g of cefotaxime for acute uncomplicated urogenital gonorrhoea. *Antimicrob Agents Chemother* 32(4): 426-429, 1988.

31. Arimasu O, Meguro H, Hiruma F, Sugie N, Abe T. Clinical and pharmacokinetic study on cefodizime, a new cephalosporin antibiotic, in the pediatric infections. *Jpn J Antibiot* 42(6):1293-1305, 1989.
32. Chimura T, Morisaki N, Hirayama T, Matsuo M. Clinical effects of cefodizime against infectious disease in obstetrics and gynecology. *Jpn J Antibiot* 42(10): 2065-2068, 1989.
33. Cho N, Fukunaga K, Knuii K, Deguchi K. Cefodizime in obstetrics and gynecology. *Chemotherapy (Suppl 5)*: 932-970, 1989.
34. Andrassy K. Safety profile of cefodizime. *Infection (Suppl 1)*:36-40, 1992.
35. Andrassy K, Koderisch J, Trenk D, Janchen E, Iwand A. Hemostasis in patients with normal and impaired renal function under treatment with cefodizime. *Infection* 15(5): 348-350, 1987.
36. Ritts RE. Antibiotics as biological response modifiers. *J Antimicrob Chemother (Suppl C)*:26, 31-36, 1990.
37. Anon A. Antibiotics as biological response modifiers. *Lancet* 337:400-401, 1991.
38. 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.
39. Oishi K, Matsumoto K, Yamamoto M, Morito T, Yoshida T. Stimulatory effect of cefodizime on macrophage-mediated phagocytosis. *J Antibiotics* 42(6): 989-992, 1989.
40. Shaio MF, Chang FY. Influence of cefodizime on chemotaxis and the respiratory burst in neutrophils from diabetics. *J Antimicrob Chemother* 26: 55-59, 1990.
41. Vanholder R, Van Landschoot N, Dargosa E, Ringoir S. Cefodizime: a new cephalosporin with apparent immune-stimulating properties in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 2: 221-224, 1988.



42. Damacco F, Benvestito S Effects of cefodizime on nonspecific immune functions in patients with multiple myeloma. *Infection (Suppl 1)*:64-66,1992
43. Mallmann P, Brühl P Immunological effects of cefodizime in patients undergoing antineoplastic chemotherapy *Infection (Suppl 1)*: 67-70, 1992.
44. Carendente F, Vecchi A, Helberg F, Cornelissen G, Damacco F. Toward a chronoimmunomodulation by cefodizime in multiple myeloma and chronic uremia. *Chronobiologia* 15: 61-85, 1988.
45. Port FK, Held PJ, Nolph KD, Turenne MN, Wolfe RA. Risk of peritonitis and technique failure by CAPD connrction technique: A national study *Kidney Int* 42: 967-974, 1992
46. Korbet SM, Vonesh EF, Firanek CA. A retrospective assessment of risk factors for peritonitis among an urban CAPD population. *Perit Dial Int* 13(2): 126-131, 1993.
47. Sombolos K, Vas S, Rifkin O, Ayiommitis A, McNamee P, Oreopoluos DG. Propionibacteria isolates and asymptomatic infections of peritoneal effluent in CAPD patients. *Nephrol Dial Transpl* 1: 175-178, 1986.
48. Holmes CJ. Peritoneal host defense mechanisms in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 46 (Suppl 48): 58-70, 1994
49. Verburgh HA, Keane WF, Hoidal JF, Freiberg MR, Elliot GR, Peterson PK. Peritoneal macrophages and opsonins: Antibacterial defense in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *J Inf Dis* 1476: 1018-1029, 1983.
50. Dobbie JW. Serositis: A comparative analysis of histological findings and pathogenetic mechanisms in nonbacterial serosal inflammation. *Perit Dial Int* 13(4):256-269, 1993
51. Khanna R, Machtier R. Role of lymphatics in peritoneal dialysis. *Blood Purif* 10: 163-172, 1992.

52. Glancey GR, Cameron JS, Ogg CS. Peritoneal drainage: An Important element in host defense against staphylococcal peritonitis in patients on CAPD. *Nephrol Dial Transpl* 7: 627-631, 1992.
53. Keane WF, Comty CM, Verbrugh HA, Peterson PK. Opsonic deficiency of peritoneal dialysis effluent in CAPD. *Kidney Int* 25: 539-543, 1984
54. Coles GA, Alobaidi HM, Topley N, Davies M. Opsonic activity of dialysis effluent predicts those at risk of *Staphylococcus epidermidis*. *Nephrol Dial Transpl* 2: 359-365, 1987.
55. Gordon DL, Rice JL, Avery VM. Surface phagocytosis and host defense in the peritoneal cavity during CAPD. *Eur J Clin Inf Dis* 9(3): 191-197, 1990.
56. Pommier CG, Inada S, Fries LF, Takahashi T, Frank M, Brown EJ. Plasma fibronectin enhances phagocytosis of opsonized particles by human peripheral blood monocytes. *J Exp Med* 157: 1844-1854, 1983
57. Boner G, Mhashilkar AM, Rodriguez-Ortega M, Sharon N. Lectin mediated, non-opsonic phagocytosis of Type I *Escherichia coli* by human peritoneal macrophages of uremic patients treated by peritoneal dialysis. *J Leukocyte Biol* 14: 239-245, 1989.
58. Lewis S, Holmes CJ. Host defense mechanisms in the peritoneal cavity of CAPD patients. *Perit Dial Int* 11: 14-21, 1991.
59. McGregor SJ, Brock JH, Briggs JD, Junor B. Longitudinal study of peritoneal host defense mechanisms on CAPD. *Perit Dial Int* 9: 115-119, 1989
60. 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
61. 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
62. McGregor SJ, Brock JH, Briggs JD, Junor B Bactericidal activity of peritoneal macrophages from CAPD patients *Nephrol Dial Transpl* 2: 104-108, 1987
63. 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
64. Goldstein CS, Bomalaski JS, Zurier RB, Neilson EG, Douglas SD Analysis of peritoneal macrophages in CAPD patients *Kidney Int* 26: 733-740, 1984
65. Topley N, Brown Z, Jörres A, Westwick J, Davies M, Coles GA, Williams JD Human mesothelial cells synthesize interleukin-8. *Am J Pathol* 142: 1876-1886, 1993
66. Betjes MGH, Tuk CW, Struik DG, Krediet RT, Arisz L, Hart M, Beelen RHJ Interleukin-8, production by peritoneal mesothelial cells in response to TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 and medium conditioned by macrophages cocultured with *Staphylococcus epidermidis* *J Inf Dis* 68: 1202-1210, 1993
67. Haag-Weber M, 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
68. Vincent PC, Sutherland R, Carson T, Morris M Inhibitor of in vitro granulopoiesis in plasma of patients with renal failure. *Lancet* ii: 864-867, 1978
69. 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
70. 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

71. Lamperi S, Carozzi S Interferon-gama as an in vitro enhancing factor of peritoneal macrophage defectivity during CAPD. *Am J Kid Dis* 11: 225-230, 1988.
72. Collins MS, Hector RF, Roby RE, Edwards AA, Landehoff DK, Dorsey JH Prevention of gram-negative and gram-positive infections with 3 intravenous immunoglobulin preparations and therapy of experimental polymicrobial burn infection with intravenous pseudomonas immunoglobulin G and ciprofloxacin in animal model *Infection* (15): 635-639, 1987
73. Carozzi S, Nasini MG, Kunkl A, Cantarella S, Lamperi S Response of CAPD patients with high incidence of peritonitis to intraperitoneal immunoglobulin therapy. *ASAIO Trans* (34): 635-639, 1988
74. Nakayama I, Kawaguchi H, Yamaji E, Akieda Y, Itokawa K. Therapeutic effect of a new human immunoglobulin SM-4300 on the severe infections in surgical patients. *Jpn J Antibiot* (38): 2617-2621, 1985
75. Ersoy F, Sezer T, Özcan S Effectiveness of low-dose, intraperitoneal human gamma globulin in the treatment of refractory CAPD peritonitis *Perit Dial Int* 16: 3-4, 1996
76. Chan PCK, Ip MSM, Pun KK. 1,25-dihydroxycholecalciferol and peritoneal macrophage chemotaxis in patients on CAPD. *Nephron* 59: 434-439, 1991.
77. 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.
78. 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.
79. 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

80. Davies SJ, Suassuna J, Ogg CS, Cameron JS. Activation of immunocompetent cells in the peritoneum of patients treated with CAPD. *Kidney Int* 36: 661-668, 1989
81. Peterson PK, Gaziano E, Suh HJ, Devalon M, Peterson L, Keane WF. Antimicrobial activities of dialysate-elicited and resident human peritoneal macrophages. *Inf Immunol* 49: 212-218, 1985
82. Topley N, Aloabaidi HM, Davies M, Coles GA, Williams LD, Lloyd D. The effect of dialysate on peritoneal phagocyte oxidative metabolism. *Kidney Int* 34: 404-411, 1988
83. Poole-Warren LA, Hallett MD, Hone PW, Burden SH, Farrell PC. Vaccination for the prevention CAPD associated staphylococcal infection: Results of a prospective multicentre clinical trial. *Clin Nephrol* 35: 198-206, 1991.

RSITES

Squad