

142416

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

Tez yöneticisi:

Prof. Dr. İ. Çetin ÖZENER

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
KRONİK VE AKUT HİPEROZMOLAR SOLÜSYON KULLANIMININ
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİ

(Yandal Uzmanlık Tezi)
Dr. Omar ABDALLA

İSTANBUL 2005

TEŞEKKÜR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında , uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve kişisel açıdan yetişmemde emekleri olan hocalarım Prof. Dr. Emel Akoğlu ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yol gösterici olan ve destek aldığım Prof. Dr. Çetin Özener' e teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü yardım eden Doç. Dr. Serhan Tuğlular teşekkür ederim. Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve laboratuvar tecrübeleri ile yazma, çeviri ve düzeltme aşamalarında bana gösterdiği desteklerden dolayı Uzman Dr. Mehmet Koç'a çok teşekkür ederim.

Üst ihtisas dönemim boyunca beraber çalışmaktan ve yardımlaşmaktan zevk aldığım Dr. Hakkı Arıkan, Dr. Bahtışen Güven, Dr. Zehra Eren, Dr Sibel Koçak, Dr. Betül Öğütmen ve Dr. Beyza Macunluoğlu'na ve hemodiyaliz ve periton diyaliz üniteleri hemşire ve çalışanlarına,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Omar ABDALLA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1.	GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	4
2.1.	Periton Diyaliz Tarihiçesi	4
2.2.	Periton Membranı Anatomisi	4
2.2.1.	Mezotel	5
2.2.2.	Bazal Membranı	5
2.2.3.	İnterstisyum	5
2.2.4.	Damarlar	6
2.2.5.	Periton Lenfatikleri	6
2.3.	Periton Transport Fizyolojisi	7
2.3.1.	Diffüzyon Yolu ile Solüt Transportu	7
2.3.2.	Konveksiyon Yoluyla Solüt Transportu	7
2.3.3.	İntrakapiller Film Tabakaları	8
2.3.4.	KapillerBazal Membranı	9
2.3.5.	Lenfatik Reabsorbsiyon Fizyolojisi	9
2.4.	Periton Diyalizi Komplikasyonları	10
2.4.1.	Peritonit	10
2.4.2.	Kateter Çıkış Yeri Enfeksiyonu	11
2.4.3.	Periton Sklerozu	12
2.4.4.	Ultrafiltrasyon Yetersizliği	12
2.5.	Periton Diyaliz Hastalarında Ultrafiltrasyon Yetersizliği	13
2.6.	Periton Fibrozisi ve Ultrafiltrasyon Yetersizliği	14
2.6.1.	Anatomik Bulgular	15
2.7.	Peritonda Fibroz Gelişimi	15
2.8.	Periton Zarında Lokal İnflamasyon	16
2.9.	Diyalizat Solüsyonlarının İnflamasyon ile İlişkisi	18
3.	GEREÇLER VE YÖNTEM	22
3.1.	Periton Diyalizatlarında Hücre Sayımı	22
3.2.	Diyalizatta Sitokin Tespiti	23
3.3.	PET Testi ve Biyokimyasal Analizler	24
3.4.	İstatistiksel Değerlendirme	24
4.	BULGULAR	25
5.	TARTIŞMA	38
6.	ÖZET	45
7.	SUMMARY	47
8.	KAYNAKLAR	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi uzun yıllardır bir renal replasman tedavisi olarak başarı ile uygulanmaktadır. Tedavi süresinin uzaması ile birlikte peritonda meydana gelen yapısal değişiklikler fonksiyonel bozukluklara neden olarak diyaliz tedavisinin etkinliğini azaltıp komplikasyonlarına sebep olmaktadır.

Peritonit atakları, transforming growth faktör- β (TGF- β), vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve periton membranının monosit hücreleri tarafından infiltrasyonu sonrası gelişen inflamatuvar cevap periton zarında meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin en önemli sebebi olarak bildirilmektedir.

Periton diyaliz sıvılarının yüksek glukoz konsantrasyonu, sterilizasyon sırasında açığa çıkan glukoz yıkım ürünleri, ihtiva ettikleri laktat, düşük pH'lı ve yüksek ozmolariteli olmaları nedeniyle periton zarında bir dizi inflamatuvar reaksiyonlara sebep olmaktadır.

Periton diyalizi tedavisine başlanılmasından sonraki ilk günlerden itibaren periton boşluğuna sürekli olarak hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bu hücreler çoğunlukla makrofajlar ile T ve B lenfositlerinden oluşmaktadır. Bu hücrelerin peritona sürekli olarak hareket etmeleri için peritonda tetikleci bir faktörün olması ve bu aktivasyonun devam ediyor olması gerekmektedir(1). Yapılan çalışmalarda mezotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun (VCAM-1) arttığı ve bunun periton membranına makrofaj ve lökosit infiltrasyonunu başlattığı düşünülmektedir (2,3). Yine peritondan salgılanan kemokinlerin de lökosit infiltrasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (4). Mezotel hücrelerinde ekspresyonu artan interselüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) ve vasküler adhezyon molekül-1 (VCAM-1) de mononükleer hücrelerin periton duvarına infiltrasyonunu arttırmaktadır (5,6). Bu bölgeyi infiltre eden makrofajlar IL-1 ve TNF-alpha salgılayarak mezotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1/2 ekspresyonunu artırır ve lökosit infiltrasyonunun bir kısır döngü halinde devam etmesinde rol oynarlar (7) Başka bir kemokin olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salgılanması da peritona sürekli makrofaj ve lenfosit infiltrasyonundan sorumlu tutulmaktadır (8). Ayrıca yapılan deneysel çalışmalarda sitokinlerin kültür

ortamlarında mezotel hücrelerinden IL-6 salgılanmasına sebep olduğu da gösterilmiştir (9)

Mononükleer hücre infiltrasyonunu makrofaj ve fibroblast hücrelerinin infiltrasyonu izlemektedir. Aktive olmuş makrofajlardan salınan sitokinler ve büyüme faktörleri (growth factors) interstisyel fibroblastları aktive eder ve bu bölgeye göç etmelerine sebep olur. Daha sonraki aşamalarda devam eden fibroblast aktivasyonu sonucunda hücre proliferasyonu ve daha çok kollajen ve fibronektinden oluşan matriks sentezlenmesi ve depolanması gerçekleşmektedir (10).

Yapılan in-vitro çalışmalarda da mezotel hücrelerinin glukoz konsantrasyonları ile doğru orantılı olarak “transforming growth factor β 1” (TGF- β 1) salgıladığı rapor edilmiştir (11). TGF- β 1 kollajen-4 birikimi ile birlikte ekstrasellüler matriks artışına yol açmaktadır (12). TGF- β 1 diyabetik nefropati dahil olmak üzere diyabet komplikasyonlarının patofizyolojisinde rol oynamaktadır (13). Glukoz ihtiva eden diyalizat sıvılarının ısı tekniği ile sterilizasyonu sırasında oluşan ileri glukozilasyon ürünlerinin (AGE) peritonda makrofajları aktive ederek interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF) salgılanmasına sebep oldukları ve fibroze yol açtıkları da bilinmektedir (14,15). Bu inflamatuvar olayların sonucunda klinikte periton diyalizinin en önemli komplikasyonu olan ultrafiltrasyon yetersizliği gelişir.

İnvitro çalışmalara paralel olarak insanlarda yapılan çalışmalarda da değişik PD sıvılarının inflamatuvar cevaba sebep olduğu rapor edilmiştir. Hastaların yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak daha sıklıkla gözlenen ultrafiltrasyon yetersizliğini önlemede daha fizyolojik ve inflamasyona yol açmayan solüsyonların uzun dönemli kullanımının bu komplikasyonları önleyebileceği düşünülmektedir (16).

Glukoz ihtiva eden sıvıların yoğun inflamasyona sebep olmaları nedeniyle inflamasyona sebep olmayacağı düşünülen daha az laktat içeren ve pH değeri daha fizyolojik olan sıvıların glukoz içermeyen sıvılar PD tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak literatürde bu sıvıların peritoneal inflamasyon üzerien etkileri ile ilgili veriler henüz yeterli değildir. Son yıllarda kullanımı gittikçe yaygınlaşan icodekstrin sıvısı ile steril peritonit, periton boşluğuna daha yoğun hücre infiltrasyonu gibi küçük sayıda hasta üzerinde yapılmış anekdotal yan etkiler rapor edilmektedir (17,182).

Çalışmanın Amacı:

Çalışmamızda glikozlu hiperozmolar solüsyonlar yerine ülkemizde yakın dönemde kullanılmaya başlanan ve hipertonic glukoz kullanımını azaltarak glukozun periton üzerindeki etkilerini ortadan kaldıracağı düşünülen icodekstrin sıvısının periton zarında kronik ve akut kullanım ile ortaya çıkartacağı inflamatuvar cevabın boyutunu incelemek ve klinikte halen kullanmakta olduğumuz %1.36 ve %3.86 glukoz solüsyonlarının sebep oldukları inflamasyon derecesi ile karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERİTON DİYALİZİ TARİHÇESİ

Periton diyalizi uygulamaları ile ilgili ilk adımlar bir Alman araştırmacı olan Ganter tarafından atılmıştır. 1918 yılında üremik bir hastada plevral efüzyonu uzaklaştırarak yerine 0.75 litre (lt) sodyum klorür solüsyonu koymuştur. Üç gün süreyle plevral boşluğa sodyum klorür verme ve boşaltma işlemi sonrasında hastanın kliniğinde düzelme izlenmiştir (19). Fine ve arkadaşları ise 1946 yılında akut böbrek yetmezliği gelişen anürik bir hastada başarılı peritoneal "irrigasyon" tedavisini rapor etmişlerdir. Devamlı olarak yapılan peritoneal lavaj sonrası hasta 4 gün süreyle yaşatılabildiği (20). Dolan ve arkadaşlarının çalışmaları sonrası 1950'li yılların sonu ve 1960'lı yılların başında aralıklı (intermitan) periton diyalizi oldukça güvenilir bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (21). Aralıklı periton diyalizinin akut böbrek yetmezliği hastalarındaki başarısı, periton diyalizinin son dönem böbrek hastalarında kullanımını gündeme getirmiştir. İlk hasta da 1960'lı yılların başında Rubin ve Dolan tarafından California'da tedavi edilmiştir. Aynı hasta 6 ay süreyle bu tedavi ile yaşamış ancak daha sonra ileri tedaviyi istememiştir (22). İntermiten PD tedavisi ise 1959 yılında başlamıştır. Sürekli periton diyaliz tedavisi ise 1973 - 1976 yıllarında başlamış olup renal replasman tedavisi olarak başarı ile uygulanmaktadır (23).

2.2. PERİTON MEMBRANININ ANATOMİSİ

Periton, solütlerin ve suyun geçişine izin veren kan ve diyalizat kompartmanları arasındaki bir zardır (membran). Periton membranı iki katmandan oluşmaktadır. Bunlardan ilki toplam alanın %10'unu oluşturan abdomen ve pelvis duvarını çevreleyen parietal peritondur. Diğeri ise toplam alanın %90'nı oluşturan ve iç organları kaplayan visseral peritondur (23). Periton membranının toplam alanı erişkinlerde yaklaşık olarak vücut yüzey alanına eşit olup 1-2 m² civarındadır (24). Çocuklarda periton membranı yüzeyi vücut yüzey alanından daha fazladır (25). Normalde periton boşluğunda yaklaşık olarak 100 ml sıvı bulunmaktadır. Ancak normal bir erişkin ortalama 2 L sıvıyı herhangi bir solunumsal rahatsızlık olmadan periton boşluğunda taşıyabilir. Periton membranının önemli

komponentleri arasında mezotel hücreleri, bazal membran, interstisyum, dolaşım sistemi ve visseral lenfatik sistemi yer almaktadır (23).

2.2.1. Mezotel:

Mezotel 0.5 mm kalınlığında tek katlı yassı hücrelerden oluşmaktadır. Mezotelin serbest alanı, yüzey alanını belirgin olarak arttıran mikrovillüsler ile kaplanmıştır (26). Bu hücrelerin farklı görevleri vardır ve diğer hücreler arasında "adhezyonu" ve iletişimi sağlarlar. Mezotel hücreleri pulmoner alveollerde bulunan tip-II pnömositlerle yapısal olarak benzerlik gösterirler ve tip-II pnömositlerdekine benzer lamellar cisimcikler içerirler. Bu hücreler peritonda sürfaktan benzeri madde salgırlar (27). Ayrıca mezotel hücreleri konak savunma mekanizmasında rol alırlar ve CA-125 sentezlerler. Diyalizat sıvısında bulunan CA-125 konsantrasyonlarının mezotel hücre miktarını saptamada kullanılabileceği düşünülmektedir (28).

2.2.2. Bazal Membran:

Mezotel hücrelerin altında bazal membran bulunmaktadır. Hayvanlarda bazal membran ortalama 25-40 nm kalınlığındadır. Mezotel hücreleri tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Yapısında temel olarak tip-4 kollajen, proteoglikanlar ve glikoproteinler bulunmaktadır. Bazal membran seçici bir bariyer görevini görmektedir. Fibroblastların, mezotel hücreleri ile iletişimini engellerken, makrofaj ve lenfositlerin geçişine izin verir. Ayrıca doku yenilenmesinde de rol oynamaktadır (23).

2.2.3. İnterstisyum:

İnterstisyum, peritonun en önemli destekleyici yapısıdır ve mukopolisakkarid matriksten oluşmaktadır. Kollajen lifleri, lenfatikler, makrofajlar, glikozaminoglikan ve fibroblastlardan oluşmaktadır. Hidrofilik ve lipofilik fazları vardır. Hidrofilik fazı su, elektrolitler, proteinler ve hormonların geçişlerini sağlar (23).

2.2.4. Kan Damarları:

Normal erişkinlerde toplam "splanchnik" kan akımı istirahat halinde 1000 - 2400 ml / dk arasında seyretmektedir (29). Visseral ve parietal membranlara kan akımı farklı iki kaynaktan sağlanmaktadır. Viseral peritonun kan akımı "celiac" ve mezenterik arterler yoluyla sağlanırken portal ven yoluyla da venöz drenajı sağlanmaktadır. Parietal peritona ise circumflex, iliac, lumbar, intercostal, ve epigastrik arterler yoluyla kan akımı sağlanmaktadır. Parietal peritonun venöz drenajı ise direk olarak sistemik dolaşıma olmaktadır. Bu anatomik farklılığın klinik önemi ise, herhangi bir ilacın, viseral periton tarafından absorpsiyonu halinde karaciğer tarafından hızlı olarak metabolize edilmesidir (23).

Perfüze olan kapiller sayısı kan ve diyalizat arasında değişimin olduğu fonksiyonel alanı tanımlayan "etkili periton yüzey alanını" belirlemektedir. Ne kadar çok kapiller perfüze olursa diffüzyon o kadar hızlı olmaktadır. Solüt transportu da kapillerdeki porların miktarı ve boyutuyla direkt olarak ilgilidir. Kapillerlerin duvarlarında en azından iki farklı boyutta porlar olduğu bilinmektedir. Büyük porlar genellikle venül ucunda bulunurlar. Daha küçük boyutta olanlar ise arteriolar uçta yerleşim gösterirler (23).

2.2.5. Periton Lenfatikleri:

Birçok dokuda olduğu gibi interstisyumdaki solüt ve sıvıların temizlenmesi için bir lenfatik ağı mevcuttur. Ayrıca bu lenfatik ağ oldukça küçük hacimlerdeki sıvının (50-100 ml) peritonda kalmasına da olanak sağlar. Sıvı emilimi genellikle subdiyafragmatik alandaki boşluklardan sağlanmaktadır. Bu alanda lenfatik ağ oldukça iyi gelişmiş ve de geniştir. İntraperitoneal hidrostatik basınç artışı, postural değişiklikler, farmakolojik ajanlar gibi birçok fizyolojik faktör lenfatik emilimi etkilemektedir (23).

2.3. PERİTON TRANSPORT FİZYOLOJİSİ

2.3.1. Diffüzyon Yoluyla Solüt Transportu

Periton içine solüt transportunun en önemli mekanizması, diffüzyon olarak adlandırılan ve solütlerin yüksek konsantrasyonda buldukları ortamdan daha düşük ortamda oldukları ortama geçme eğilimleridir (23).

Periton diyalizinde solütlerin diffüzyona bağlı klirensi peritonun yüzey alanı, membranın "intrinsik" geçirgenliği, diyalizat akımı, konsantrasyon gradyenti ve transport için izin verilen süreye bağlıdır (30). Periton yüzey alanı insanlarda 1 m² olarak tahmin edilir (23). Buna karşın etkili (efektif) periton yüzey alanı daha azdır ve perfüze olan kapiller sayısına bağlıdır. Normal şartlarda tüm periton kapillerlerinin %25'i perfüze olur. Farklı hastalar arasındaki farklı peritoneal transport özelliklerini belirlemek için MTAC ölçümleri, küçük solütlerin diyalizat - plazma oranları hesaplanır (31).

2.3.2. Konveksiyon Yolu İle Solüt Transportu

Vücut sıvılarında bulunan solütler net diffüzyon için gereken konsantrasyon gradyentinin olmadığı durumlarda daha büyük miktardaki suyun akımıyla ultrafiltrasyon esnasında uzaklaştırılabilir. Konvektif solüt transportu her zaman vücut sıvılarındaki solüt konsantrasyonu ile denge halinde olmaz. Bu durum çoğunlukla ozmotik ajan olarak glukozun kullanıldığı solüsyonlar ile yapılan değişim esnasında görülür ve esas olarak suyun "transsellüler aquaporinler" aracılığıyla olan hareketine bağlıdır (32). Bu durumun en önemli klinik sonucu Na⁺un transportudur. Diyalizat Na⁺ konsantrasyonu değişim periyodunun ilk zamanlarında azalır. Diyalizat Na⁺ konsantrasyonlarındaki bu değişim en çok yüksek ultrafiltrasyon hızına bağlıdır ve dolayısıyla yavaş "transporter" özelliğine sahip hastalarda görülür. Bu hastalarda kısa değişim periyotları ve de hipertonic solüsyonlarla değişim sonucunda şiddetli hipernatremi gelişme eğilimi vardır (33).

Solütlerin kandan peritona geçişi hem diffüzyon hemde konveksiyon gücü ile gerçekleşmektedir. Periton diyalizi sırasında solütlerin transportuna karşı periton zarında çeşitli direnç alanları bulunmaktadır. Bu direnç noktaları kapiller

lumeninde gelişen film tabaka, endotel yüzeyi, kapiller bazal membranı, interstisyum, mezotel yüzeyi ve periton kavitesinde oluşan film tabakadır (34).

Solüt transportunda diffüzyona karşı çok az direnç izlenirken konveksiyon yoluyla olan transporta karşı izlenen direnç daha fazladır. Ancak, solüt transportuna olan direnç su transportuna olan dirençten daha fazladır. Ultrafiltrasyonun küçük "ozmotik solütler" veya "kristaloid ozmozis" ile yapıldığı durumlarda direnç çok belirginken hidrolik basınç ve "kolloid ozmozis" ile yapılan ultrafiltrasyonda direnç daha düşüktür.

2.3.3. İntrakapiller film tabakaları:

Özellikle küçük molekül ağırlıklı solütler için düşük direnç gösterir (35,36). Kapiller endoteli solüt transportu için seçici bariyer olarak görev yapar. Grotte ilk defa matematiksel olarak endotelde geçiş yapacak "çift pore" modelini ortaya atmıştır. Bu modelle solütlerin transportunun 30-45 Å çapındaki küçük porlardan yapılabildiğini gösterilmiştir. Yeni yapılan çalışmalarda ise solütlerin üç porlu sistemde transportu gösterilmiştir. Aquaporin analogu olan su kanalları sadece suyun geçişine izin verirler ve bu da ideal yarı geçirgenlik özelliğini gösterir. Bu kanallar kristaloid aracılıklı ozmozise duyarlıdır. Toplam pore sayısının %1 - 2'sini oluştururlar ve 0.8 nm'den daha küçük çaptadırlar. Ortalama 4 ile 6 nm arasında çapa sahip olan küçük porlar toplam pore sayısının % 90 - 93'nü oluşturur. İki farklı tip küçük pore tanımlanmıştır. Bunlardan ilki sadece suyun transportuna izin veren transsellüler aquaporinlerden oluşmaktadır. İkinci tip ise kapillerin arteriolar ucunda yerleşmiş olan diffüzyon ve özellikle ultrafiltrasyon yapan porlardır. Bunlar genellikle kapillerlerin arteriolar ucunda yerleşmişlerdir. Bu porlar proteinlerin bariyerden geçişini engellerken üre, kreatinin ve suyun serbest olarak geçişine izin verirler. Çapları genellikle 20 nm. üzerinde olan büyük porlar ise genellikle kapillerin venül tarafında yerleşim gösterirler. Bu porlar toplam pore sayısının ortalama % 5 - 7'sini oluşturmaktadır (23,37). Bu porlar büyük (makro) moleküllerin ve suyun hidrostatik basınç etkisiyle geçişini sağlar. Fox ve arkadaşları, in vivo olarak makro moleküllerin transportunun venül etrafındaki büyük açıklıklardan olduğunu göstermişlerdir (38).

Diffüzyon genellikle venül uçlarında bulunan büyük porlar aracılığıyla yapılmaktayken konveksiyon genellikle arteriolar uçta bulunan küçük porlar aracılığıyla yapılmaktadır (39).

2.3.4. Kapiller bazal membranı:

Teorik olarak heparin sülfat ve kondroitin sülfattan oluşan anyonik alanlar olmasına rağmen küçük molekül ağırlıklı solütlerin transportunda oldukça az önemi vardır.

İnterstisyum: Solütlerin geçmesi gereken en uzun mesafedir. Son zamanlarda üre ve düşük molekül ağırlıklı solütlerin transportunda en önemli direncin interstisyumdan kaynaklandığı düşünülmektedir. İnterstisyum iki farklı bölümden oluşmaktadır. Bunlardan bir tanesi jelatinöz mukopolisakarid matrisi olup bu yapı sudan zengin, kolloidden fakirdir. Diğer komponent ise sıvılardan zengindir. İnterstisyumda bulunan mukopolisakarid veya kollajenin yapısında bulunan sabit anyon kısımları iyonik solütlerin geçişini sağlamaktadır. Bu iyonik yükler, iyonik solütlerin periton membranından diffüz ve konvektif transportlarını engellemektedir. Örnek olarak K, Li, ve PO₄ gibi iyonik solütlerin diffüz transport hızı, aynı molekül ağırlıktaki iyonik yükü olmayan solütlere göre daha yavaştır (23).

Mezotel Yüzeyi: Mezotelin geçirgenliği daha geniş hücre arası boşluk içerdiğinden endotele göre daha fazladır (40). Mezoteldeki transportun bu boşluklar aracılığıyla olduğu ve intraselüler veziküller yoluyla sağlandığı bilinmektedir. Bu yüzden hem büyük hem de küçük solütlerin geçişine çok fazla direnç göstermektedir (23).

Sonuç olarak büyük solütlerin geçişi için bu direnç en fazla peritoneal mikrosirkülasyondadır.

2.3.5. Lenfatik Reabsorpsiyon ve Fizyolojisi

Peritoneal lenfatikler 2 büyük grupta incelenir. Birinci grupta lenfatikler mezenter boyunca ilerleyerek gastrointestinal sistemden emilen solüt ve suyu sistemik venöz sisteme taşırlar. İkinci grup lenfatikler ise özellikle subdiyafragmatik seviyedeki parietal peritonu drene ederler ve periton boşluğundaki solüt ve sıvıların net abzorpsiyon sorumludurlar (23).

Deneysel alışmalar izotonik sıvıların peritondan emiliminin %60 oranında subdiyafragmatik ve interstisyel lenfatikler aracılığıyla, geri kalanın ise visseral lenfatikler ve transkapiller geri-diffüzyon ile olduğunu göstermektedir (41).

2.4. PERİTON DİYALİZİ KOMPLİKASYONLARI:

Periton diyaliz tedavisi sırasında diyaliz tedavisi ve tekniği ile ilgili komplikasyonlar sıklıkla izlenmektedir ve zaman zaman periton diyaliz tedavisinin sonlandırılmasına sebep olabilmektedir. Periton diyaliz tedavisi sırasında tekniğin kendisine bağlı olarak izlenen komplikasyonlar peritonit, çıkış yeri infeksiyonları gibi enfeksiyöz komplikasyonlar olabileceği gibi kanama, kateter çevresine kaçak, kateter dislokasyonu, kateter tıkanmaları, herniler, hidrotoraks, peritoneal skleroz, ultrafiltrasyon yetersizliği gibi enfeksiyona bağlı olmayan komplikasyonlar olabilir. Bu komplikasyonlar içerisinde PD tedavisinin sonlandırılmasına sebep olan (technique failure) en önemli sebepler peritonitler, çıkış yeri infeksiyonları ve ultrafiltrasyon yetersizliğidir (42).

2.4.1. Peritonit:

Periton diyalizi hastalarında peritonit halen en sık PD tedavisi sonlandırma sebebidir. Diyalizat torbasının değişimleri sırasında gelişen kontaminasyon infeksiyonun en olası sebebidir. Uzun süreli SAPD uygulaması ile hasta ve merkezin tecrübesinin artması sonucu peritonit sıklığının azalması yukarıda bahsedilen mekanizmanın geçerliliğini desteklemektedir (43). Bunun dışında enterobakterlerin sebep olduğu peritonitte olduğu gibi, bakterinin barsak duvarından direkt penetrasyonu da diyalizat sıvısının kontaminasyonunda önemli bir mekanizmadır. Streptokoklarla olan enfeksiyonda ise ön planda hematojen yayılım düşünölmelidir. Vas ve arkadaşları SAPD hastalarında, akut üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben S. viridansın etken olduğu peritonit vakaları bildirmişlerdir. Streptokoklarda olduğu gibi Mycobacterium tuberculosis de hematojen yolla yayılım göstermektedir(48).

Peritonit gelişiminde diyaliz tedavisinin peritonun normal savunma mekanizmasını değiştirmesinin de rolü olmaktadır. Diyalizatın hiperozmolaritesi, düşük pH düzeyi ve yüksek glukoz, ve laktat konsantrasyonu, peritoneal makrofaj

ve mezotelyal hücrelerin fonksiyonlarını etkilemektedir (45). Peritonun yenilenmesinde rol oynayan hümmoral ve hüccresel faktörler, diyalizat ile ortadan kaldırılmaktadır. Lewis ve Homes ın yaptığı çalışmalarda bu savunma mekanizmalarının önemi gösterilmiştir (46-47).

Peritonit tanısı için bulanık sıvıda hücre sayısının >100 lökosit/mm³ (polimorf nüveli lökosit hakimiyeti), gram boyamada mikroorganizma gösterilmesi veya kültürde üretilmesi, veya peritoneal inflamasyon semptomlarından ikisini olması yeterlidir. Kullanılan kültür tekniklerine göre, kültür (-) peritonit oranı %2 ile %40 arasında değişebilmektedir (44,48).

SAPD peritonitinde mortalite oranı %0.8 ve %12.2 arasında değişmektedir. Bu ölümler bazen enfeksiyonun kendisi dışında komplikasyonlarıyla ilgili olabilmektedir. Bunlar arasında görülen gastrointestinal perforasyon %40'a varan mortalite oranına sahiptir (49,50).

2.4.2. Çıkış yeri enfeksiyonu:

Son yıllarda peritonit sıklığındaki belirgin azalma sonucunda çıkış yeri ve tünel enfeksiyonları önem kazanmıştır.

Peritonitten farklı olarak çıkış yeri enfeksiyonunun tek bir tanımı yoktur. Sadece pozitif kültür ve tipik olmayan (nonspesifik) enfeksiyon bulgularıyla tanımlanabileceği gibi çıkış yerinde ağrı, kızarıklık, endürasyon ve çıkış yerinden püy direnaji ile de tablo tanımlanabilir (51). Ancak hiçbir enfeksiyon bulgusunun olmadığı ve sadece pozitif kültür sonucunun olduğu durumlar enfeksiyondan çok kolonizasyon olarak tanımlanır.

Tünel enfeksiyonları ise subkütan kateter yolunda eritem, ödem ve/veya hassasiyet ile karakterizedir. Genellikle çıkış yerinde pürülan drenaj görülebilir veya tünele yapılan hafif basıyla drenaj sağlanabilir. Bazen tanı için ultrasonografi kullanılması gerekebilir. Çıkış yeri enfeksiyonlarının en sık görülen patojeni *S. aureus*'dur. Bununla beraber görülme sıklığı az olmakla beraber *Pseudomonas* türleri ile oluşan enfeksiyonlar genellikle kateterin kaybına yol açmaktadır. Çıkış yeri enfeksiyonları genellikle penisilinaz dirençli penisilin veya 1. jenerasyon sefalosporinler gibi oral ajanlarla tedavi edilirler. Gram (-) enfeksiyonlarda ise ön planda Ciprofloksasin kullanılırken *pseudomonas* enfeksiyonlarında seftazidim

gibi anti-pseudomonal ajanların tedaviye eklenmesi gerekmektedir. S aureus burun taşıyıcılığında ise profilaktik mupirosin kullanımı uygulanabilir (42).

2.4.3. Periton sklerozu:

Sklerozan peritonitin etyolojisi net bilinmemekle beraber yüksek glukoz solüsyonlarına sürekli maruziyet en önemli faktör olarak gösterilmektedir (52). Periton sklerozu genellikle uzun dönem SAPD tedavisi sonrasında meydana gelir . Ancak çok nadiren SAPD'nin erken dönemlerinde de görülebilir (42). Abdominal yakınmalar, barsak obstrüksiyonu bulguları, kanlı sıvı, ultrafiltrasyon başarısızlığı en sık bulgulardır. Klinik semptomlardan biri ve laparotomi yada cerrahi işlemler sırasında periton sklerozu saptanması, periton sklerozu tanısı koydurur (53). Makroskopik incelemede periton membranı, adhezyonun eşlik edebildiği kalınlaşma gösterir. Mikroskopik incelemede ise kronik inflamatuvar dokuyla beraber fibröz doku görülür (54). Görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) , loküle asit sıvısını, yapışık barsak segmentlerini, barsak lümeni daralmasını, periton kalınlaşmasını ve periton kalsifikasyonunu göstermesi açısından faydalı olur (55). Sklerozan peritonite bağlı mortalite oranı %37 ile %93 arasında oldukça yüksek orana sahiptir.

2.4.4. Ultrafiltrasyon Yetersizliği: Ultrafiltrasyon (UF) yetmezliği periton diyaliz

tedavisinin en önemli ve en sık görülen komplikasyonudur. Yapılan çalışmalarda diyaliz süresinin uzaması ile birlikte ultrafiltrasyon yetersizliğinin arttığı gösterilmiştir. Ultrafiltrasyon başarısızlığı, hipertonic diyalizatla (% 4.25 glukoz) günde üçden daha fazla değişim yapılmasına rağmen gerekli sıvı dengesinin sağlanamamasıdır. Dört saatlik %2.5'lik glukozlu sıvı ile yapılan diyalizde 100 ml'nin altında ultrafiltrasyon anormal olarak kabul edilir (55). Benzer çalışmalarda %4.25'lik glukoz solüsyonu kullanılarak yapılan diyalizlerde 4 saatte 400 ml'nin altında ultrafiltrasyon da düşük olarak kabul edilir.

Üç tip ultrafiltrasyon başarısızlığı tanımlanmıştır (42):

1. Tip 1 membran yetersizliği: Hızlı solüt transportuna bağlı
2. Tip 2 membran yetersizliği: Bozulmuş solüt transportu
3. Tip 3 membran yetersizliği: Artmış lenfatik abzorpsiyon

Hızlı solüt transportuna bağlı ultrafiltrasyon yetersizliği:

Düşük molekül ağırlıklı solütlerin transperitoneal transportu sonucunda glukoz hızlı olarak reabsorbe edilir ve ozmotik gradyent azalır ve bu mekanizma SAPD hastalarında görülen kronik ultrafiltrasyon başarısızlığının en önemli sebebidir. Yapılan çalışmalarda uzun süre SAPD yapan hastalarda ultrafiltrasyon yetersizliğinin daha fazla olduğu saptanmış ve periton yüzey alanında oluşan artışla ilişkilendirilmiştir. Aquaporin aracılıklı su transportunda izlenen bozukluk ultrafiltrasyon yetersizliğinin bir diğer nedenidir.

Düşük molekül ağırlıklı moleküllerin transportuna bağlı UF başarısızlığı, peritonit vakalarında da görülebilir (57,58). Bu olay inflamasyon sırasında perfüze olan kapillerin artışı ile ilişkilendirilebilir. Peritonite görülen UF başarısızlığı genellikle iyileşebilir bir olaydır.

Bozulmuş Solüt Transportuna bağlı UF başarısızlığı

Ultrafiltrasyon yetersizliği ve küçük molekül ağırlıklı solüt transportunda yetersizlik genellikle nadir görülen bir durumdur ve peritoneal skleroz ile ilişkilidir. Ciddi peritonit atakları sonrasında görülen adhezyon gelişimi veya intraperitoneal kanama bu tip UF başarısızlığına neden olabilir (42).

Normal Solüt Transportuyla beraber görülen UF başarısızlığı

Genellikle kateter fonksiyon bozukluğu veya diyalizatın kaçığında görülür. Bu sebepler artmış lenfatik absorpsiyondan ayrılmalıdır. Makromoleküler bir madde kullanarak lenfatik absorpsiyon hızı hesaplanabilir ve genellikle dekstran-70 diyalizat sıvısına ilave edilir (59).

2.5. PD HASTALARINDA ULTRAFİLTRASYON YETERSİZLİĞİ:

Ultrafiltrasyon yetersizliği (UFF) uzun süredir periton diyaliz tedavisi yapılan hastalarda tedavi yetersizliğine (treatment failure) sebep olan oldukça sık izlenen bir problemdir. UFF prevalansı PD tedavisinin ilk yılında %3 iken tedavinin 6. yılında %31'e kadar artış gösterir(60,61,62). Bu komplikasyon periton zarındaki mezotel dökülmesi (denüdasyon) gibi histolojik değişikliklerle ilişkilidir. Hipertonik glukoz içeren diyaliz solüsyonları ile maruz kalma interstisyel fibrozis ve ileri glükozillenmiş son ürünlerin (AGE) depolanması (63) damar duvarının hyalinizasyonu, damar bazal membranının replikasyonu ve neovaskülarizasyon ile karakterize diyabetik değişikliklere sebep olur.(63,64) Neoanjiogenezie bağlı

olarak damar yüzey alanı aratr. Bu durum solütlerin D/P and MTAC değerlerinde artış ile tespit edilir. Bu hastalarda diyaliz döngüsünün erken saatlerine glukozun hızlı emilimi ile karakterizedir ve osmotik gradyent kaybolduğu için ultrafiltrasyon yetersizliği gelişir (65,66

Bu patolojik ve fonksiyonel değişikliklere sebep olan patolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılacakla birlikte TGF-beta ve VEGF'in (67) periton zarında gelişen neoanjiogenez gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (68) Angiotensin II (AT-II) makrofaj ve fibroblast benzeri hücrelerden TGFβ1 salgılanmasını uyarmaktadır. Peritoneal boşluğa mineral yağı verilmesinden sonra peritondan izole edilen aktif makrofaj hücrelerinin AT-II reseptörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir (69). Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE) yada angiotensin reseptör blokerleri (ARB) insanlarda ve deneysel modellerde neoanjiogenezini önlemektedir. Duman ve arkadaşları hayvan periton diyalizi modelinde hipertonic glukozun sebep olduğu periton fibrozisinin ve ultrafiltrasyon yetersizliğinin enalapril ile önlendiğini göstermişlerdir(70).

Peritonun mikro-dolaşımında izlenen yapısal değişiklikler transport özelliklerinde izlenen değişikliklerden tahmin edilebilmesine rağmen direk morfolojik verilerin transport özellikleri ile ilişkisini gösteren literatür bulunmamaktadır. Stromal damarların bazal membranlarında kalınlaşma ve reduplikasyon (64,71). Sadece birkaç çalışmada periton mikrodamar sisteminin yoğunluğu değerlendirilmiştir. Biyopsi örneklerinde tedavi süresiyle doğru orantılı olarak yaygın neovaskülarizasyon rapor edilmiştir (64). Bu bulgulara paralel olarak uzun süreli PD hastalarında endotel nitrik oksit sentaz enziminin aktivitesinin ve endotel yüzey alanının arttığı saptanmıştır (72).

2.6. PERİTON FİBROZİSİ VE ULTRAFİLTRASYON YETMEZLİĞİ

Yukarıdaki bölümde de belirtildiği gibi ultrafiltrasyon yetersizliği (UFY) uzun süredir periton diyaliz tedavisi yapılan hastalarda tedavi yetersizliğinin (treatment failure) en önemli sebebidir. Periton diyalizi tedavisinin özellikle ilk 3 yılında periton kinetikleri değişiklik göstermezken daha sonraki dönemde D/P kreatin değerleri artmaya başlar ve ultrafiltrasyon miktarında da azalma izlenir. Bu komplikasyon periton zarındaki histolojik değişikliklerle paralellik gösterir.

2.6.1. Uzun Süreli Periton Diyaliz Hastalarında Anatomik Bulgular:

Cerrahların deneyimine göre periton yüzeyinde yaygın olarak görülen opaklaşma yer yer daha da belirginleşerek “yanmış” periton sendromuna ilerleyebilir. İlerlemiş vakalarda ise fibrozis izlenebilir (73). “Uluslararası Periton Biopsisi Kılavuzunda” rastgele toplanmış periton dokularının mikroskopik incelemelerinde mezotel ve stromasının belirgin olarak yapısal değişikliğe uğradığı rapor edilmiştir (74). Mikrovillüslerde kayıp, endoplazmik retikulum hiperplazisi, kollajen liflerinin disorganizasyonu görülen anormallikler arasındadır (71,75). Ayrıca fibrozis olarak tanımlanan submezotelyal kalınlaşma izlenebilir. Sürekli diyalize maruz kalan periton mezotelyumu ve stroması sadece minimal değişiklikler gösterebileceği gibi çok ağır seyrederek periton sklerozuna neden olabilir. Peritonit atakları sırasında yüzey mikrovillüsleri kaybedilir (76,77). Bununla beraber , genellikle peritonit atağından sonra transport mekanizması eski seviyelerine geri döner.

2.7. PERİTONDA FİBROZİS GELİŞİMİ:

Bir önceki bölümde de belirtildiği üzere periton fibrozisi diyaliz süresi ve kullanılan glukoz miktarı ile ilişkili olarak gelişmektedir ve UFY'nin en önemli sebebidir.

Hücresel düzeyde peritonda fibrozis gelişiminin başlangıç noktası tam olarak anlaşılammıştır. Ancak, diğer organlarda (Akciğer, karaciğer, böbrekler ve cilt) izlenen fibroz mekanizması incelendiğinde ortak (overlapping) mekanizmaların periton interstisyumunda da geri dönmeyen hasar sonrası fibrozis geliştirdiği düşünülebilir (78,79). Başlangıçta genelde devam eden inflamasyona bağlı olarak makrofajlar anahtar rolü oynamaktadır. Aktive olmuş makrofajlardan salınan sitokinler ve büyüme faktörleri (growth factors) interstisyel fibroblastları aktive eder ve bu bölgeye göç etmelerine sebep olur. Daha sonraki aşamalarda devam eden fibroblast aktivasyonu sonucunda hücre proliferasyonu ve daha çok kollajen ve fibronektinden oluşan matriks sentezlenmesi depolanması gerçekleşmektedir (10).

Yapılan in-vitro çalışmalarda da mezotel hücrelerinin glukoz konsantrasyonları ile doğru orantılı olarak “transforming growth factor β 1” (TGF-

$\beta 1$) salgıladığı rapor edilmiştir (11). TGF- $\beta 1$ 'in peritondan lokal olarak salgılandığı da rapor edilmiştir (80). Yüksek glukoz konsantrasyonlarında periton mezotel hücrelerinde TGF- $\beta 1$ gen ekspresyonunun arttığı da gösterilmiştir (11). TGF- $\beta 1$ diyabetik nefropati dahil olmak üzere diyabet komplikasyonlarının patofizyolojisinde rol oynamaktadır (81). TGF- $\beta 1$ kollajen-4 birikimi ile birlikte ekstraselüler matriks artışına yol açmaktadır (12).

İleri glukoz rnlerinin (AGE) peritonda makrofajları aktive ederek interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF) salgılanmasına sebep oldukları ve fibrozise yol açtıkları bilinmektedir (15). Ayrıca peritonda AGE birikiminin periton fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu ve AGE ile solütlerin diyalizat/plazma (D/P) oranları arasındaki korelasyon varlığı ile de gösterilmiştir (82).

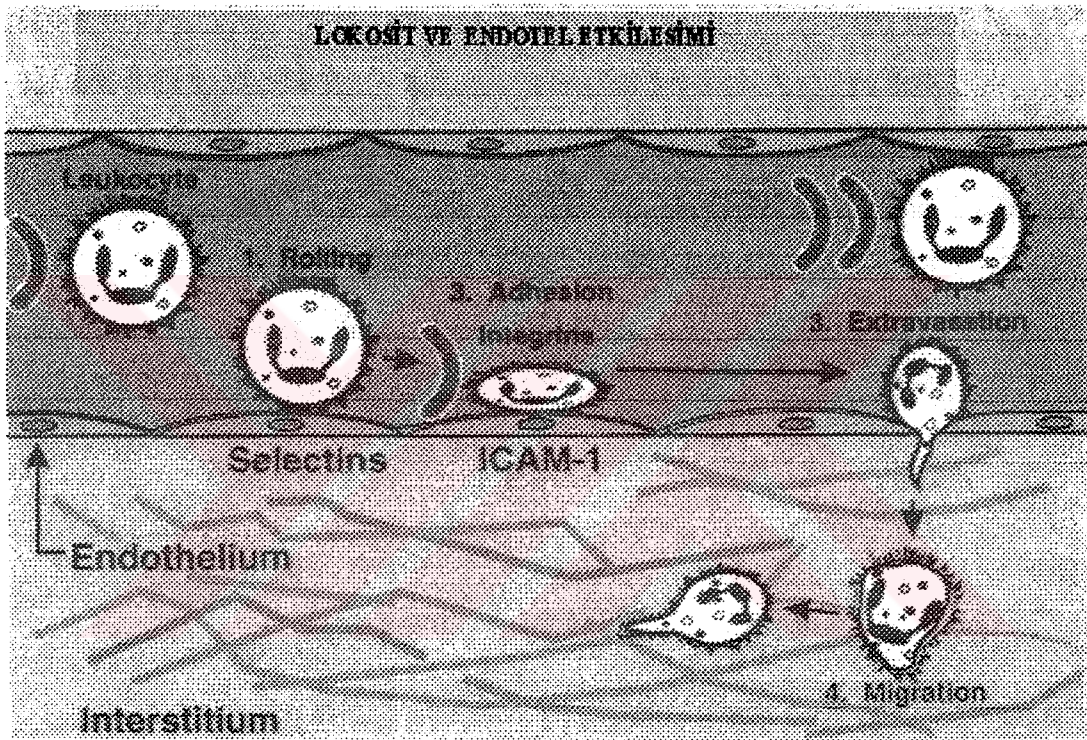
2.8. PERİTON ZARINDA LOKAL İNFLAMASYON

Peritonit atakları, periton membranının monositer hücreler tarafından infiltrasyonu sonrası gelişen inflamatuvar cevap, transforming growth faktör- β (TGF- β), vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi sitokinler ve growth faktörleri periton zarında izlenen yapısal değişikliklerin en önemli sebebi olarak bildirilmektedir.

Periton diyalizi tedavisinde kullanılan sıvılar periton zarı ve peritonu kaplayan mezotel hücreleri için fizyolojik olmadıklarından (bioincompatible) bir dizi inflamatuvar reaksiyonlara sebep olmaktadır. İNFLAMASYON, periton diyaliz sıvılarının fizyolojik olmamaları yüksek glukoz konsantrasyonu, strelizasyon sırasında açığa çıkan glukoz yıkım ürünleri, ihtiva ettikleri laktat, düşük pH'lı ve yüksek ozmolariteli olmaları ile ilişkilidir.

Periton diyalizi tedavisine başlanılan ilk günlerden itibaren periton boşluğuna sürekli olarak hücre infiltrasyonu olmaktadır. Bu hücreler çoğunlukla makrofajlar, T ve B lenfosit hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücrelerin peritona sürekli olarak hareketlenmeleri için peritonda bir aktivasyonun başlamış ve devam ediyor olması gerekmektedir (1). Yapılan çalışmalarda mezotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun (VCAM-1, ICAM-1) arttığı ve bunun makrofaj ve lökosit infiltrasyonunu başlattığı düşünülmektedir (2,3). Yine peritondan salgılanan kemokinlerin de lökosit infiltrasyonunda rol oynadığı

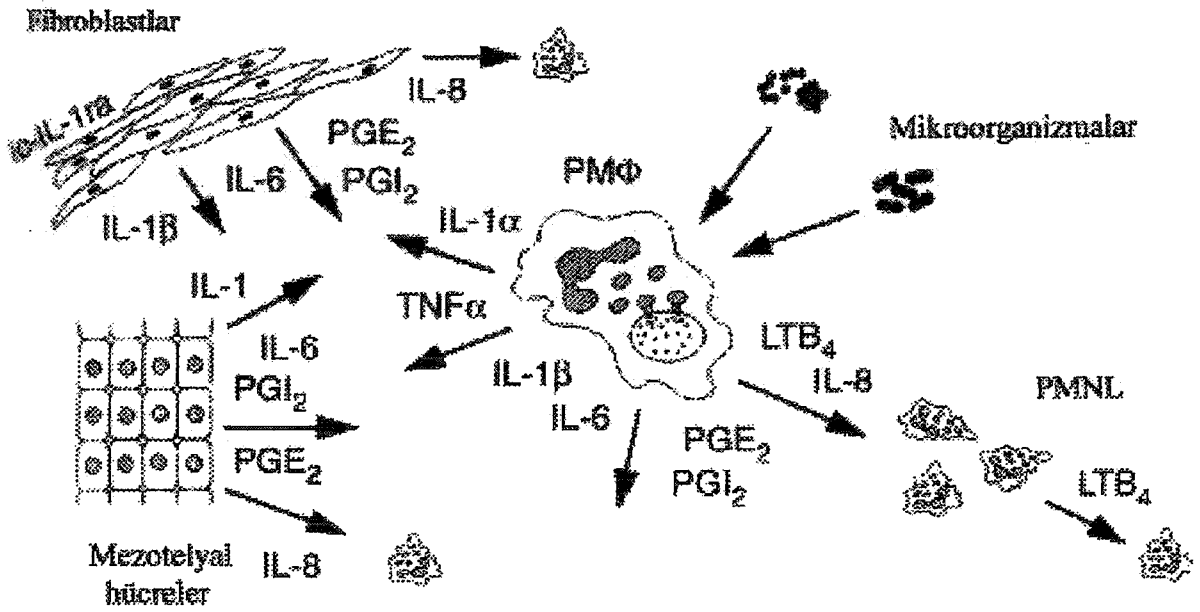
düşünülmektedir (4). Mezotel hücrelerinde ekspresyonu artan interselüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) ve vasküler adhezyon molekül-1 (VCAM-1) de mononükleer hücrelerin periton duvarına infiltrasyonunu arttırmaktadır (5,6) Bu bölgeyi infiltre eden makrofajlar IL-1 ve TNF-alpha salgılayarak mezotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1/2 ekspresyonunu artırır ve lökosit infiltrasyonunun bir kısır döngü halinde devam etmesinde rol oynarlar (7). (Şekil-1).



Şekil 1: Lökositlerin inflamasyon bölgesine hareketlenmeleri lökosit ve endotel arasındaki koordinasyon ile sağlanmaktadır. 1: Lökositin endotele yapışmaları nötrofiller üzerinde bulunan L-selektin ve vasküler endotel üzerinde bulunan E-selectin ve P-selectin arasındaki bağlanma ile oluşmaktadır. 2: Bu bağlanma lökosit integrin molekülü ICAM-1'e bağlanan CD11b/CD18 molekülünün artışına sebep olur nötrofillerin bağlanmasını artırır. 3: Endotele sıkıca bağlanan lökosit daha sonra CD11a/CD18, CD11b/CD18 ve ICAM-1'e bağlı olarak damar dışına çıkar (ekstravaze olur). 4: Lökositler daha sonra intersiyel dokuya geçer.

IL-1 ve TNF- α mezotel hücrelerinden IL-8 ve MCP-1 salgılanmasına da sebep olurlar (83). Ayrıca IL-8 seviyeleri ile nötrofil sayısı arasında bir korelasyon da izlenmiştir. Başka bir kemokin olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salgılanması da peritona sürekli makrofaj ve lenfosit infiltrasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca yapılan deneysel çalışmalarda sitokinlerin kültür

ortamlarında mesotel hücrelerinden IL-6 salgılanmasına sebep olduğu da



Şekil 2. Periton inflamasyonu sırasında sitokin kaskadı.

gösterilmiştir (9)

(Şekil 2)

Mononükleer hücre infiltrasyonunu makrofaj ve fibroblast hücrelerinin infiltrasyonu takip izlemektedir. Aktive olmuş makrofajlardan salınan sitokinler ve büyüme faktörleri (growth factors) interstisyel fibroblastları aktive eder ve bu bölgeye göç etmelerine sebep olur. Daha sonraki aşamalarda devam eden fibroblast aktivasyonu sonucunda hücre proliferasyonu ve daha çok kollajen ve fibronektinden oluşan matriks sentezlenmesi depolanması gerçekleşmektedir (10).

2.9. DİYALİZAT SOLÜSYONLARININ İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİ:

PD sıvıları biyouyumlu olmamaları nedeniyle periton diyalizinde gelişen intraperitoneal inflamasyonun en önemli sebebi olarak düşünülmektedir. İn-vitro çalışmalara paralel olarak insanlarda yapılan çalışmalarda da değişik PD sıvılarının inflamatuvar cevaba sebep olduğu rapor edilmiştir. Hastaların yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak daha sıklıkla gözlenen ultrafiltrasyon yetersizliğini önlemede daha fizyolojik ve inflamasyona yol açmayan solüsyonların

uzun dönemli kullanımının bu komplikasyonları önleyebileceği düşünülmektedir (16).

Şu dönemde klinikte kullanılan diyaliz sıvıları fizyolojik olmayan özelliktedirler. Glukoz içerikleri 75-214 mmol/L (normal insan plazma glukozu 5 mmol/L). Tampon olarak 40 mmol/L Laktat içerirler ve PH'ları asidiktir (5.5). Bu sıvılar aynı zamanda hiperozmolardır (334-486 mOsm/L). Glikoz yıkım ürünleri ve aldehitler içermektedirler. Diyalizatin sterilizasyonu amaçlı ısı yöntemi uygulaması GDP oluşumuna yol açmaktadır. Bu GDP'ler: Hidroksi metil furaldehit, 3-asetil akrilik asid, levulimik asid, formik asidir. Diyalizatin uzun süre depolanması da bunların düzeyini yükseltebilmektedir(84). Ülkemizde halen kullanılmakta olan periton diyaliz sıvılarının özellikleri Tablo-1'de sunulmaktadır.

Tablo 1: Ülkemizde kullanılmakta olan PD solüsyonlarının özellikleri.

	%1.36 glükozlu	%3.86 glükozlu	Icodextrin	Neutreneal
Na (mmol /L)	132	132	133	132
Ca (mmol /L)	1.25-1.75	1.25-1.75	1.75	1.25-1.75
Mg (mmol/ L)	0.25	0.25	0.25	0.25
Cl (mmol/L)	96	96	96	102
Laktat (mmol/L)	40	40	40	40
Glukoz (g/L)	13.6	38.6	0	0
Amino asid (mmol/L)	0	0	0	85
İcodekstrin (g/L)	0	0	75	0
pH	5.5	5.5	5.5	6.7

Sürekli glikozla temas halinde olan dokularda AGE gelişimi bilinmektedir. Özellikle glikoz yıkım ürünleri GDP varlığı bunların gelişimini kolaylaştırmaktadır. Glikoz en fazla bulunan şeker olduğu için proteinlerin glikozilasyonunu belirleyen temel faktör glikoz konsantrasyonudur. Geri dönüşümsüz bir reaksiyon olan glikolizasyonun ilk basamağında glikozun açık zincir formu aldehit grubu proteinin amino grubuna bağlanarak stabil olmayan Schiff bazını oluşturur. Buda daha sonra stabil bir ketoamin olan Amadori ürününe

dönüşür. Bu reaksiyon 28 günde dengeye erişir. Bu durumda glikozilasyonun derecesi proteinin yarı ömrünün 28 günden daha kısa olması halinde etkilenir(82). AGE oluşumu yavaş bir süreç olduğu için AGE kross bağlantılarının gerçekleştiği yer doku matriksi, bazal membranlar gibi uzun ömürlü yapısal proteinlerdir. AGE'lerin RAGE'denilen reseptörleri vardır. RAGE immünglobulin süper familyasından olup makrofaj, endotel ve vasküler düz adele hücrelerinde bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu adezyon moleküllerinden ICAM-1'in ekspresyonu artar, vasküler permabilitede artış izlenir. AGE reseptörlerinin (RAGE) aktivasyonu ile monosit ve makrofajlardan sitokin salınır. Hücresel migrasyon ve invazyona yol açarak kronik bir inflamasyon hali yaratır. AGE'lerin RAGE' ye bağlanması selüler oksiden strese yol açar. Mezotel hücre kültürleri ile yapılan çalışmalar D glikoza akut olarak maruz kalan hücrelerin selüler proliferasyon ve canlılığında azalma olduğunu göstermiştir. Ancak glikoz maruziyetinin uzun sürmesi halinde mezotel hücrelerin fibronektin mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu durumun hiper osmolariteden bağımsız olduğu dikkati çekmiştir. Yine mezotel hücre kültürlerine yüksek dozlarda glikoz eklenmesi TGF- β 1 üretim ve ekspresyonunu arttırmıştır. Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 ve TNF- α 'da bu sentezi arttırmaktadır. İntra peritoneal IL-6 seviyesinin infüze edilen solüsyonun glikoz içeriği ile direkt korele olduğu da gösterilmiştir (84). Burada hipergliseminin yanı sıra osmotik etkinin rolünün olması söz konusudur. PD esnasında peritoneal hücreler tekrarlayan osmotik stresle karşı karşıyadır. Pek çok hücrenin fonksiyonunu hücrenin hidrasyon hali etkilemektedir. İn-vitro çalışmalarla mezotel hücrelerinden hiperosmolar ortamda IL-6 sekresyonunun arttığı da gösterilmiştir.

Özellikle laktat veya bikarbonat tamponlu solüsyonlarda yapılan çalışmalarda, laktat ve düşük PH'nın hücre sistem ve fonksiyonlarını olumsuz etkilediği görülmüştür. Düşük PH da hücre içine laktat akışı kolaylaşır. Sitoplazma asidik hale gelir ve ATP düzeyi azalır. Bu amaçla yapılan çalışmalardan birisinde bikarbonat (25 mmol/L) ve laktat (15 mmol/L) karışımli sıvı (B/L) kullanan hastalarla laktat (40 mmol/L) ihtiva eden sıvı kullanan hastaların peritonlarında olan değişiklikler 6 ay süre ile takip edilmişlerdir. Çalışma sonunda B/L kullanan hastalarda CA125 seviyeleri artarken hyaluronik asit seviyeleri ise azalmıştır (85). Laktatın nötrale edilmesi bunu düzeltebilmektedir. Başka bir çalışmada 35 mmol/L laktat, 34 mmol/L bikarbonat ve 39 mmol/L bikarbonat solüsyonlarının etkileri 8 saat süreli gece kullanımdan sonra incelenmiştir. Sabah drene edilen

solüsyonların üçünden de izole edilen makrofaj oranları benzer bulunmuştur. Her üç diyalizat sıvısından izole edilen makrofajların uyarılmadan in vitro şartlarda ürettiği TNF-alpha ve IL-6 seviyeleri benzer bulunmuştur. Lipopolisakkarit ile stimüle edildiği zaman makrofajlardan in vitro şartlarda üretilen TNF-alpha ve IL-6 düzeyleri her üç sıvı ile de benzer oranlarda ve yaklaşık 10 misli artmıştır (86). Bir başka çalışmada ise bikarbonat (25 mmol/L) ve laktat (15 mmol/L) karışımli sıvı (B/L) kullanan hastalarla laktat (40 mmol/L) sıvı kullanımının IL-6 ve VEGF seviyelerine etkileri incelenmiştir. B/L grubunda IL-6 seviyeleri başlangıç değerlerine göre 3 ve 6 aylarda düşerken VEGF seviyeleri ise 3.ayda bir düşüş gösterirken 6.ayda başlangıç seviyelerine geri dönmüştür. Laktat grubunda ise IL-6 seviyeleri hafif bir yükselme gösterirken VEGF seviyelerinde değişme izlenmemiştir (16). Plum ve arkadaşları ise %1.1 amino asit/bikarbonat (34 mmol/L) ihtiva eden solusyonun %1.5 glukoz/34 mmol/L bikarbonat ve %1.5 glukoz/35 mmol/L laktat ihtiva eden solusyonlarla karşılaştırdıkları çalışmalarında amino asit solüsyonunun IL-6, IL-8, TNF-alpha, PGE2 ve 6-keto-PGF1a seviyelerini anlamlı ve daha fazla arttırdığını göstermişlerdir.

Parikova ve arkadaşları icodextrin ve glukoz/laktat solüsyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında beyaz küre sayımı ve eosinofil oranını icodextrin grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Aynı şekilde inflamasyon belirteci olarak baktıkları hyaluronan icodextrin grubunda yükselmiştir. Buna karşın mezotel hücre kitlesi belirteci olan CA125 her iki grupta da benzer bulunmuştur (17). Düşünülenin aksine icodextrinin de inflamasyona sebep olabileceği belirtilmiştir. Literatürde icodextrinin inflamasyona sebep olabileceğini düşündüren diğer bir bulgu ise bu solüsyonu kullanan hastalarda rapor edilmiş olan steril peritonit vakalarıdır (18).

3. GEREÇLER ve YÖNTEM:

Çalışmaya SAPD ünitemizde en az altı aydır periton diyalizi tedavisi almakta olan 28 hasta dahil edildi. Son üç ay içinde peritonit geçiren hastalar, sistemik inflamasyonu olan hastalar ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar kullanmakta oldukları sıvılara göre 3 gruba ayrıldılar. Son 6 aylık periyotta sadece %1.36 dekstrozu diyalizat solüsyonu kullanan hastalar A grubunu (n=9) oluşturdu. B grubu (n=9) ise %1.36 glukoz sıvısına ilaveten son 2 aydır hergün en az bir döngüde icodekstrin diyalizat solüsyonu kullanan hastalardan oluşturuldu. Bu grubu oluşturan hastalar icodekstrin dışında başka bir hiperozmolar sıvı (%3.86 gibi) kullanmamakta idiler C grubunu oluşturan hastalar (n=10) ise günlük tedavileri sırasında en az bir değişimlerinde %1.36 sıvısına ilaveten son 2 aydır her gün en az bir döngüde %3.86 kullanan hastalar arasından seçildiler. Bu grubun hastaları da %3.86 glukoz dışında hiperozmolar diyalizat sıvısı kullanmamaktaydılar.

Her üç grubun hastalarından da almakta oldukları hertürlü tedavilerine tedavilerine olduğu gibi devam etmeleri istendi. Bütün çalışma hastalarından diyalizat örnekleri alınacak sıvılarını karınlarında (dwell time) 6 saat tutmaları istendi. A grubunu oluşturan hastalardan ard arda iki gün PD ünitemize gelip sırasıyla birinci gün %1.36 glukoz sıvısını 6 saat karınlarında tutup boşaltmaları istendi. Aynı hasta ertesi gün üniteye gelip bu kez icodekstrinle karını doldurdu ve 6 saat bekleterek diyaliz yaptı. B ve C grubu hastalarından da icodekstrin (B grubu) ve %3.86 (C grubu) sıvılarını kullanarak 6'şar saat süreyle diyaliz yapmaları istendi. Hastalar diyaliz süreleri sonunda karınlarını ünitemizde boşalttılar ve bu sırada sıvı örnekleri alındı.

3.1. Periton Diyalizatlarında Hücre Sayımı:

Sıvı örnekleri EDTA ihtiva eden tüplere (hemogram tüpleri) alındı ve hemocoulter cihazında (Coulter T-660, Coulter Electronics, Luton Beds, England) hücre sayımı yapıldı.

Periton Diyalizat Mononükleer Hücrelerinde FACS Analizi ile Antijen Ekspresyon Tespiti:

Alınan diyalizat sıvılarında Fluorescence Activated Cell Sorting (FACS) tekniği kullanılarak diyalizatlardan elde edilen hücrelerde CD14 belirtecini (monosit hücre belirteci) taşıyan hücre oranları ile CD69 (aktive makrofaj belirteci) ve HLA-DR belirteçlerini taşıyan mononükleer hücre oranları tespit edildi. Bu işlem diyalizat sıvılarında aynı gün yapıldı. Hücreler anti-human CD14-PE (Ansell, Bayport, MN, USA), anti-human CD69-FITC (Ansell, Bayport, MN, USA), anti-human HLA-DR-PC5 (Immunotech SA, Marseille, France) antikoları ile inkübe edildi. Yıkama işlemlerinin ardından flow- sitometri cihazı ile (FACScan, Becton Dickinson, USA) her numuneden toplam 10.000 hücre sayımı ile belirlendi. Bu işlem sonunda diyalizat sıvısında CD14⁺, CD69⁺ ve HLA-DR⁺ hücre oranları belirlendi. Ayrıca flow sitometri cihazı ile CD14⁺ hücreler üzerindeki CD69 ve HLA-DR antikolarının ortalama floresan yoğunluğu ölçüldü.

3.2. Periton Diyalizatlarında Adhezyon Moleküllerinin ve Sitokinlerin Tespiti:

Diyalizat sıvılarının bir bölümü santrifüj edildikten sonra -70 °C'de saklandı. Bu sıvılarda IL-6 (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, USA), IL-10 (BioSource International, Inc., Camarillo, CA, USA), VCAM-1 (BioSource International, Inc., Camarillo, CA, USA) ve ICAM-1 (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, USA) seviyeleri "Enzyme Linked Immunosorbent Assay" (ELISA) yöntemi ile tespit edildi. ELISA ile ölçümler üretici firmaların önerileri doğrultusunda yapıldı. Kısaca ELISA plakları kaplayıcı antikora kaplandıktan sonra %10 fetal bovine serum ile bloke edildi. Ardından standartlar veya diyalizat örnekleri plaklara eklendi. Bir saatlik inkübasyon sonrasında yıkama işlemi yapıldı. Ardından her kitin kendine özgün biotin bağlanmış "tespit edici monoklonal antikor" (detecting antibody) ile inkübasyon yapıldı. Yıkama işleminin ardından streptavidin ile konjuge edilmiş "Horse Raddish Peroksidaz" enzimi (Pierce, Rockford IL) ile inkübasyonun ardından substrat (tetramethylbenzidine dihydrochloride) eklenmesi ile oluşan reaksiyondan elde edilen renk değişiklikleri spektrofotometre cihazı (RT-2100C Microplate Reader, Rayto, Japan) ile tespit edildi.

3.3. PET Testi ve Biyokimyasal Analizler:

Tüm hastaların rutin biyokimyasal tetkikleri aylık olarak yapıldı. Peritoneal equilibasyon testi (PET) ve Kt/V hesaplamaları daha önce tanımlanan yöntemlere uygun olarak 6 ayda bir yapıldı (87). Numune alımına en yakın tarihli PET testi değerleri istatistiksel analizlerde kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler Arcus Qicstat version 2.0 (Research Solutions, England) programı kullanılarak yapıldı. Veriler aksi belirtilmedikçe ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Verilerin dağılımının parametrik olmaması nedeniyle istatistiksel analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. Her üç grup arasında verilerin karşılaştırmalarında "Kruskall Wallis" testi kullanıldı. A-grubunda tek doz icodekstrin kullanımı sonrasında olan değişikliklerin karşılaştırılmasında "Wilcoxon-Signed Rank" testi kullanıldı. A-grubunda icodekstrin kullanımı sonrası elde edilen değerlerin diğer gruplarla karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanıldı. Diyalizat sıvılarında tespit edilen IL-6, IL-10, VCAM-1, ICAM-1 seviyelerinin, yaş, diyaliz süresi, vücut kitle indeksi (VKI), ultrafiltrasyon miktarı, rezidüel fonksiyon, ve Kt/V, hemoglobin, albumin değerleri ile olan ilişkisi ise "Sperman Rank Testi" ile değerlendirildi. P <0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda A-grubuna 9, (5 K, 4 E), B-grubuna 9, (4 K, 5 E) ve C-grubuna da 10 hasta (4 K, 6 E) dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 28 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo-2 ve 3'de sunulmaktadır. Çalışmayı oluşturan hastaların SDBY sebeplerini hipertansif nefropati (n=5, %17.8), glomerulonefrit (n=4, %14.2), diabetik nefropati (n=4, %14.2), alport sendromu (n= 3, %10.7), diğer nedenler (n=2, %7.1) ve sebebi bilinmeyen böbrek yetersizliği (n=10, %35.6) oluşturmaktaydı. Son dönem böbrek yetmezliği sebepleri gruplar arasında benzerdi (Tablo-2).

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların SDBY etiyolojileri

	Grup A (n=9)	Grup B (n=9)	Grup C (n=10)	Toplam (n=28)
SDBY sebebi				
DM (n,%)	1	2	1	4
Hipertansiyon (n)	2	2	1	5
Glomerulonefrit (n,)	1	2	1	4
Diğer (n,%)	1 *	0	4**	5
Bilinmeyen (n)	4	3	3	10

SDBY: son dönem böbrek yetmezliği, DM: diyabetes mellitus.

- * 1 hasta VUR
- ** 3 hasta Alport ve 1 hasta VUR(vezikoureteral reflü) .

Çalışma grupları incelendiğinde yaş ortalamaları A-grubunda C-grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı A grubu (52 ± 17 yıl ve C grubu 37 ± 8 yıl, $p=0.039$). Diğer gruplar arasında farklılık tespit edilmedi (Tablo-3). Periton diyaliz süreleri incelendiğinde B-grubunun diyaliz süresi C-grubundan anlamlı olarak düşüktü (B-grubunda 19 ± 17 ay, C-grubunda 50 ± 35 ay, $p=0.05$) (Tablo-3). Hemogloblin değerleri gruplar arasında benzerdi. A ve C-grupları arasındaki hemogloblin yüksekliği istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (A-grubu 11.6 ± 1.9 g/dl ve C grubunda 10 ± 1.4 g/dl, $p=0.07$) (Tablo-3).

Günlük idrar hacmi C-grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak azdı (Tablo 3). Günlük diyalizat UF miktarları, A-grubunda 758 ± 444 ml, B grubunda 992 ± 614 ml, C grubunda 1258 ± 527 ml bulundu. Bu değerler C grubunda A

grubuna kıyasla istatistiki anlama yaklaşımda idi ($p=0.09$). Günlük toplam UF değeri de gruplar arasında benzer bulundu (A grubunda 1402 ± 467 ml, B grubunda 1780 ± 564 ml, C grubunda 1396 ± 541 ml) (Tablo-3).

Rezidüel Kt/V değerleri C-grubunda (0.05 ± 0.13) A-grubu (0.58 ± 0.47), ve B-gruplarına (0.57 ± 0.49) kıyasla anlamlı olarak düşüktü (p değerleri sırasıyla 0.0051, 0.005).

Diyalizat Kt/V değerleri incelendiğinde C-grubunun diyalizat Kt/V değeri B-grubunun Kt/V değerinden anlamlı olarak yüksekti (C-grubu 1.84 ± 0.19 ve B-grubu 1.53 ± 0.5 , $p=0.028$).

Toplam Kt/V değerleri de gruplar arasında benzerdi (A-grubu 2.2 ± 0.48 , B-grubu 2.1 ± 0.58 ve C-grubu 1.89 ± 0.25) (Tablo-3).



Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastalarının demografik ve klinik özellikleri

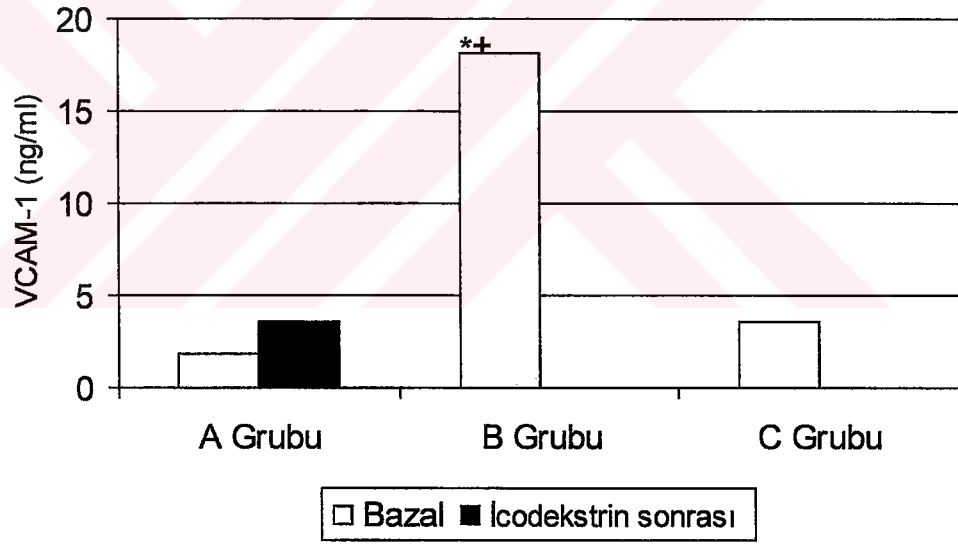
	Grup A (n=9)	Grup B (n=9)	Grup C (n=10)
Yaş (yıl)	52 ± 17	43 ± 17	37 ± 9 ^a
Diyaliz süresi (ay)*	39 ± 27 56 (9 - 60)	19 ± 17 14 (8 - 27)	50 ± 35 50 (15 - 69) ^b
K:E	5/4	4/5	4/6
ACE/ARB kullanımı n, (%)	3, (33)	2, (22)	2, (20)
Hemoglobin (g/dl)*	11.6 ± 1.9 11.5 (9.8 - 13.3)	10.9 ± 1.3 10.8 (10.2 - 11.4)	10 ± 1.4 10.2 (9.5 - 10.8)
Albumin (g/dl)*	4 ± 0.5 4.1 (3.6 - 4.4)	3.9 ± 0.5 3.7 (3.6 - 4.4)	3.9 ± 0.3 3.9 (3.7 - 4.1)
D/P Glukoz*	0.48 ± 0.04 0.43 (0.39 - 0.52)	0.41 ± 0.07 0.37 (0.25 - 0.44)	0.45 ± 0.04 0.41 (0.37 - 0.49)
Residüel Kt/V*	0.58 ± 0.47 0.6 (0.17 - 0.9)	0.57 ± 0.49 0.34 (0.19 - 1.01)	0.05 ± 0.13 0 (0 - 0.007) ^{c,d}
Diyalizat Kt/V*	1.62 ± 0.53 1.64 (1.14 - 2.12)	1.53 ± 0.5 1.44 (1.18 - 1.6)	1.84 ± 0.19 1.9 (1.67 - 2.01) ^b
Total Kt/V*	2.2 ± 0.48 2.19 (1.87 - 2.47)	2.1 ± 0.58 1.97 (1.64 - 2.67)	1.89 ± 0.25 1.96 (1.67 - 2.02)
İdrar hacmi (ml/gün)*	822 ± 597 600 (250 - 1500)	805 ± 667 600 (275 - 1400)	75 ± 113 0 (0 - 200) ^{c,e}
Diyalizat UF* (ml/gün)	758 ± 444 750 (341 - 1150)	993 ± 574 1000 (475 - 1500)	1258 ± 527 1335 (700 - 1694)
Toplam UF (ml/gün)	1402 ± 467 1365 (1100 - 1875)	1726 ± 552 1800 (1400 - 2200)	1396 ± 541 1587 (825 - 1760)

Veriler ortalama ± standart sapma veya * median (alt ve üst quartile) olarak verilmiştir.

^ap<0.05 A grubu, ^bp<0.05 vs B grubu, ^cp<0.001 vs A grubu, ^dp<0.01 vs B grubu, ^ep<0.001 vs B grubu.

Çalışmaya dahil edilen grupların adhezyon molekülleri ve sitokin seviyeleri değerlendirildiğinde: VCAM-1 seviyeleri kronik olarak icodextrin (B-grubu) kullananlarda (18.2 ± 5.9 ng/ml) kronik olarak %1.36 dekstroz (A-grubu) kullananlardan (1.8 ± 0.9 ng/ml) ve kronik olarak %3.86 dekstroz (C-grubu) kullananlardan (3.6 ± 1.4 ng/ml) yüksekti (sırasıyla p değerleri 0.0012 ve 0.0037). A-grubunda bulunan hastalar tek doz icodextrin kullandıklarında, VCAM-1 seviyeleri yaklaşık olarak iki misli yükselmekle birlikte anlamlılığa ulaşmadı (Tablo-4, Şekil-1). Tek doz icodekstrin kullanımı sonrası ulaşılan VCAM-1 değerleri kronik olarak icodekstrin kullanan hastaların VCAM-1 seviyelerinden yine de belirgin olarak azdı ($p= 0.0068$) (Tablo-4, Şekil-3)

Şekil 3: Diyalizat Sıvılarında VCAM-1 Seviyeleri



* $p=0.0012$ vs bazal grup A, † $p=0.0037$ vs grup C,

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen grupların adhezyon molekülleri ve sitokin seviyelerinde olan değişiklikler.

	Grup A (n=9)	Grup B (n=9)	Grup C (n=10)
VCAM-1 (ng/ml)*	1.8 ± 0.9 0.24 (0.1 - 2.94)	18.2 ± 5.9 15.44 (7.64 - 22.94) ^{a,b,c}	3.6 ± 1.4 1.67 (0.1 - 7.04)
ICAM-1 (ng/ml)	1.1 ± 0.5 0.22 (0.2 - 1.45)	6.4 ± 1.6 5.62 (4.19 - 6.54) ^{b,d,e}	2.4 ± 0.3 2.35 (1.61 - 2.93) ^c
IL-6 (pg/ml)	25.2 ± 9.6 11.9 (3.1 - 38.9)	223.9 ± 60.2 207.7 (59.7 - 387.2) ^{c,f}	46.8 ± 15.5 32.4 (16.9 - 68.9)
IL-10 (pg/ml)	1.6 ± 1.5 0.1 (0.1 - 0.18)	1.1 ± 0.6 0.22 (0.1 - 1.6)	1.8 ± 0.9 0.1 (0.1 - 3.1)
IL-6 / IL-10	190 ± 98 105 (14 - 257)	1218 ± 360 630 (223 - 2269) ^{g,h}	211 ± 88 71 (9 - 415)

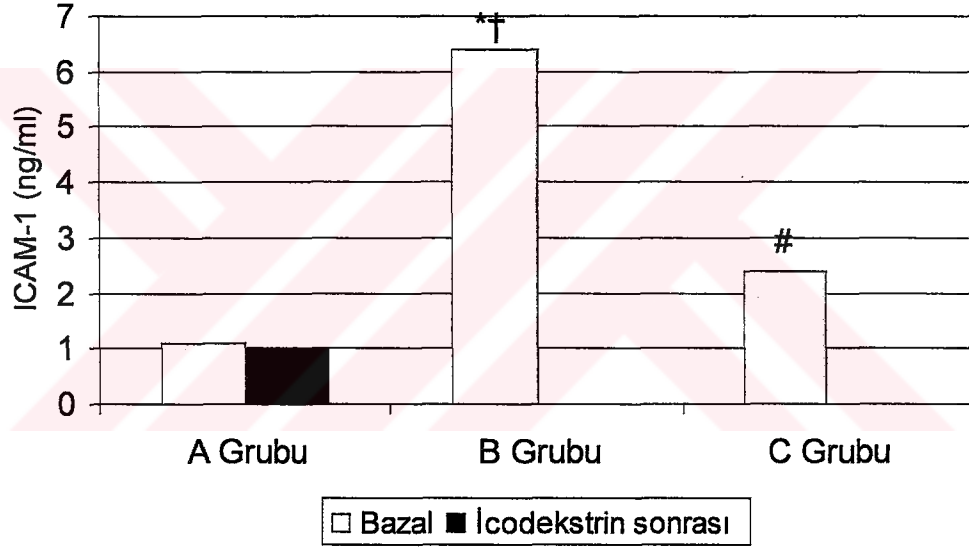
Veriler ortalama ± standart hata veya * median (alt ve üst quartile) olarak verilmiştir.

^a p<0.01 vs bazal grup A, ^b p<0.001 vs grup C, ^c p=0.001 vs grup A icodekstrin sonrası, ^d p<0.0001 vs grup A bazal,

^e p=0.001 vs grup A icodekstrin sonrası, ^f p<0.001 vs grup A bazal, ^g p<0.05 vs grup A bazal, ^h p<0.05 vs grup C.

ICAM-1 seviyeleri kronik olarak icodextrin kullananlarda, kronik olarak %3.86 kullananlardan (B-grubu, 6.4 ± 1.6 ng/ml ve C-grubu 2.4 ± 0.3 ng/ml, $p=0.0011$) ve kronik olarak %1.36 dekstrozu kullananlardan anlamlı olarak yüksekti (B-grubu, 6.4 ± 1.6 ng/ml ve A grubu 1.1 ± 0.5 ng/ml, $p<0.0001$). Kronik olarak %3.86 glukozlu sıvı kullanan hastaların diyalizat ICAM-1 seviyeleri kronik olarak %1.36 glukozlu sıvı kullananlardan anlamlı olarak yüksekti (A grubu 1.1 ± 0.5 ng/ml ve C-grubu 2.4 ± 0.3 ng/ml, $p=0.0074$). A-grubunda bulunan hastalar tek doz icodextrin aldıklarında ICAM-1 seviyelerinde anlamlı değişim izlenmedi (1.1 ± 0.5 ng/ml ve 1.0 ± 0.3 ng/ml). (Tablo-4, Şekil-4).

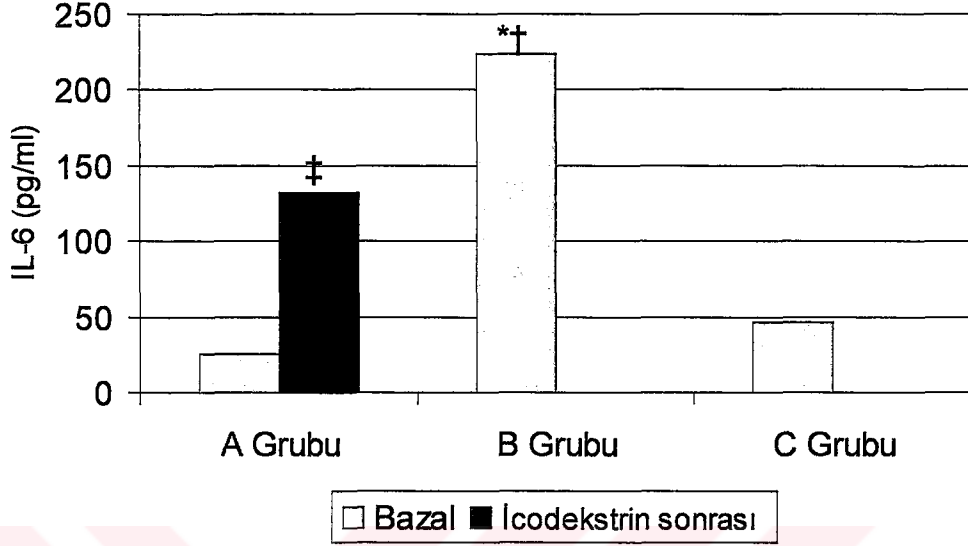
Şekil 4: Diyalizat Sıvılarında ICAM-1 Seviyeleri



* $p<0.0001$ vs grup A bazal, # $p=0.0074$ vs grup A bazal, † $p=0.0011$ vs grup C, ‡ $p=0.0003$ vs grup A icodextrin sonrası

IL-6 seviyeleri kronik olarak icodextrin kullananlarda, kronik olarak %1.36 dekstrozu (B-grubu, 223.9 ± 60.2 pg/ml ve A-grubu 25.2 ± 9.6 pg/ml, $p=0.0002$) ve kronik olarak %3.86 kullananlardan (B-grubu, 223.9 ± 60.2 pg/ml ve C-grubu 46.8 ± 15.5 pg/ml, $p=0.0037$) anlamlı olarak yüksekti. A-grubunda bulunan hastalar tek doz icodextrin aldıklarında IL-6 seviyeleri anlamlı olarak yükseldi (25.2 ± 9.6 pg/ml ve 131.5 ± 48.9 pg/ml, $p=0.0039$) (Tablo-4, Şekil-5).

Şekil 5: Diyalizat Sıvılarında IL-6 Seviyeleri

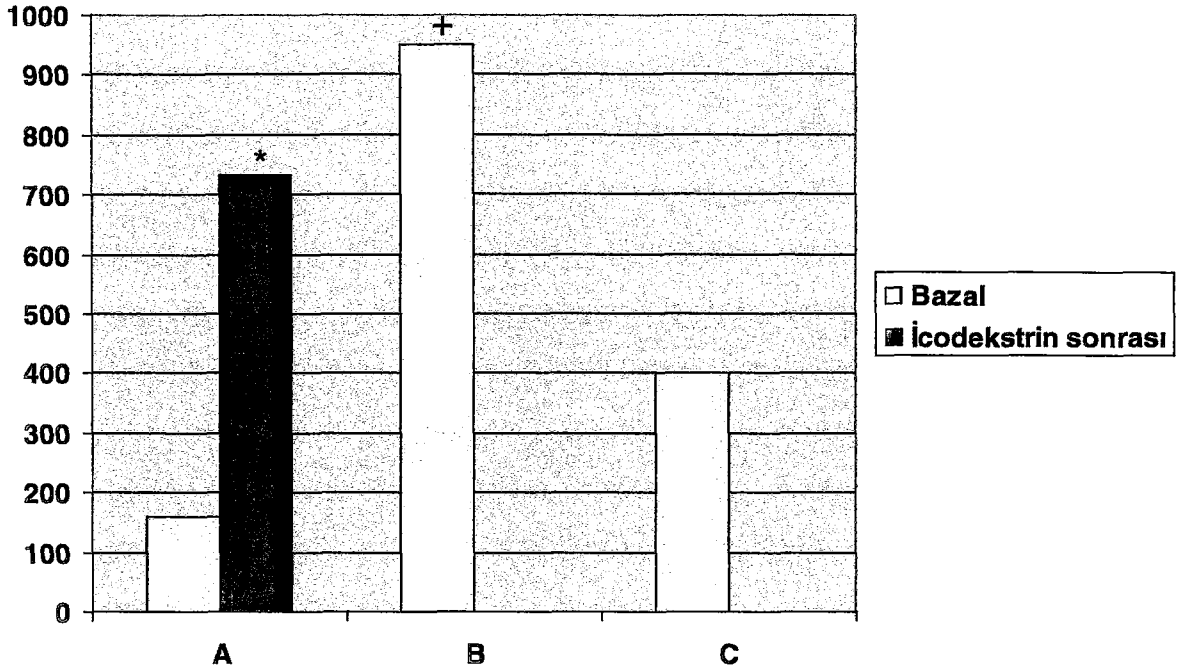


* p=0.0002 vs grup A bazal, † p=0.0037 vs grup C, ‡ p=0.0039 vs grup A bazal,

IL-10 seviyeleri tüm gruplarda benzer oranlarda bulundu A grubunda bulunan hastalar tek doz icodextrin kullandıklarında IL-10 seviyeleri azalmakla birlikte bu azalma anlamlı değildi (Tablo-6, Şekil-4). IL-6/IL-10 oranları incelendiğinde gerek kronik gerekse de akut icodextrin kullanan hastalarda bu oranların belirgin olarak yüksek olduğu tespit edildi (Tablo-4).

Diyalizat sıvılarında hücre sayımı yapıldığında B-grubu hastalarının diyalizat sıvı hücre sayısı A-grubu hastalarının diyalizat hücre sayısından anlamlı olarak yüksekti (Tablo-5, Şekil-6).

Şekil 6: Diyalizatta toplam lokosit sayısı



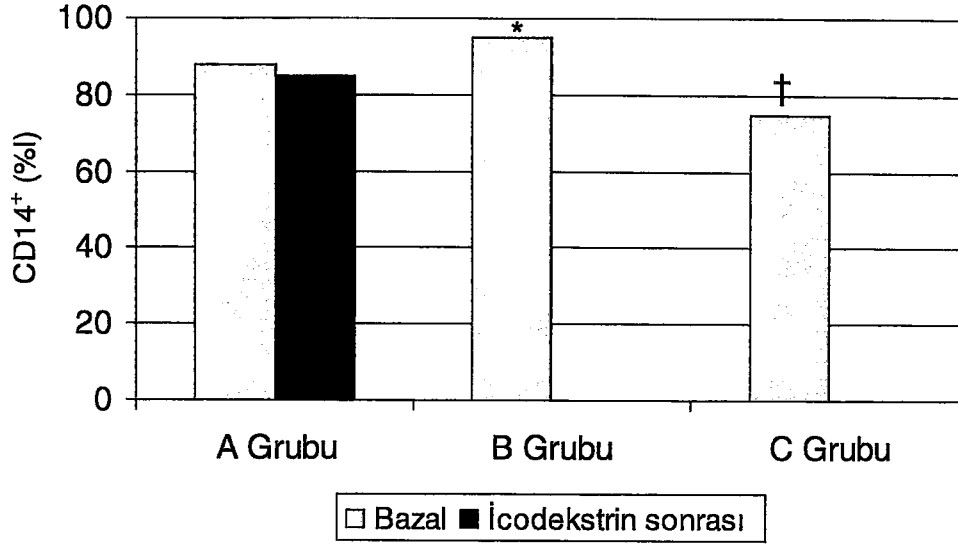
* P<0,01 vs grup A bazal
+ P< 0.05 vs grup B bazal

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen grupların diyalizat sıvılarında mononükleer hücre oranları.

	Grup A (n=9)	Grup A icodekstrin Sonrası	Grup B (n=9)	Grup C (n=10)
Toplam Hücre Sayısı (5x10 ⁵ L)	160 ± 25 200 (100 - 200)	733 ± 203 700 (400 - 1100) ^a	950 ± 262 1000 (400 - 1325) ^b	400 ± 153 300 (200 - 700)
CD14 ⁺ (%)	88 ± 5 91 (88 - 96)	85 ± 5 85 (75 - 98)	95 ± 2 98 (92 - 99) ^c	75 ± 11 90 (55 - 96) ^d
CD69 ⁺ (%)	68 ± 6 71 (68 - 78)	51 ± 9 54 (24 - 75)	61 ± 10 77 (32 - 83)	40 ± 10 37 (7 - 62)
HLA-DR ⁺ (%)	42 ± 6 42 (29 - 54)	30 ± 7 22 (12 - 52) ^b	20 ± 10 10 (3 - 28) ^a	35 ± 10 21 (17 - 49) ^d
CD14 ⁺ ve CD69 ⁺ (%)	64 ± 6 66 (62 - 75)	44 ± 9 48 (22 - 69)	60 ± 10 72 (32 - 83)	36 ± 10 32 (6 - 56)
CD14 ⁺ ve HLA-DR ⁺ (%)	41 ± 6 43 (27 - 54)	23 ± 6 14 (11 - 39) ^b	21 ± 10 10 (2 - 28) ^a	32 ± 9 21 (16 - 42) ^d
CD69 ⁺ ve HLA-DR ⁺ (%)	31 ± 5 35 (19 - 43)	13 ± 5 11 (5 - 16) ^b	8 ± 3 7 (2 - 10) ^e	13 ± 3 9 (8 - 19) ^b

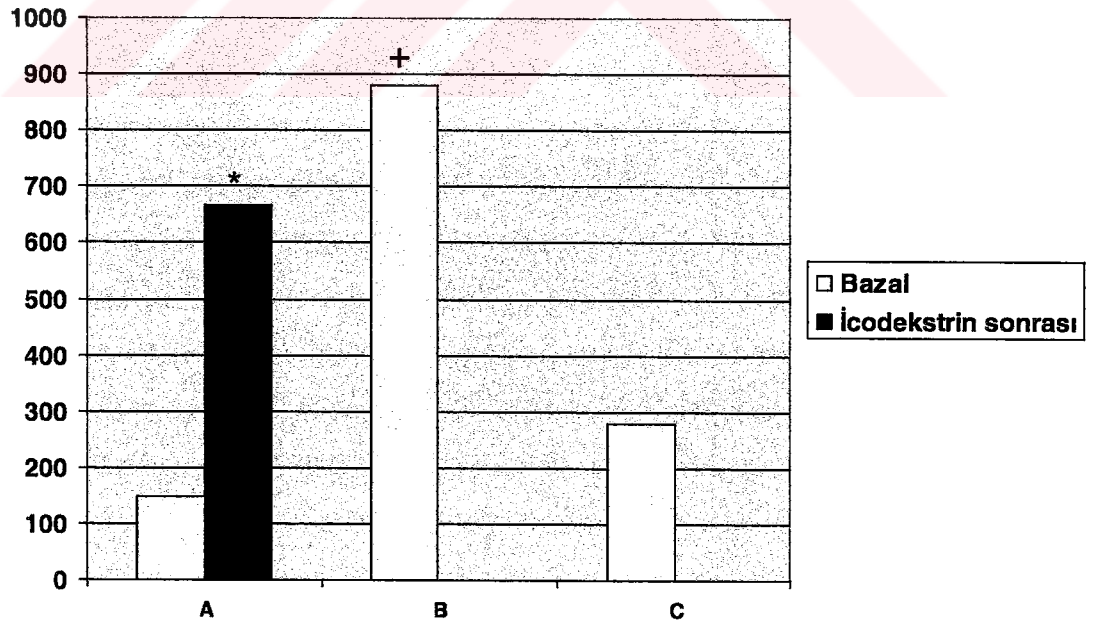
Veriler ortalama ± standart hata veya * median (alt ve üst quartile) olarak verilmiştir. ^ap< 0.01 vs grup A bazal, ^bp<0.05 vs grup A bazal, ^cp<0.05 vs grup A icodekstrin sonrası, ^dp<0.05 vs grup B, ^ep<0.001 vs grup A bazal.

Şekil 7: Diyalizat Sıvılarında CD14⁺ Hücre Oranı



* p= 0.06 vs grup B, † p=0.064 vs grup A icodekstrin

Şekil 8: Diyalizatta CD 14⁺ hücre sayısı

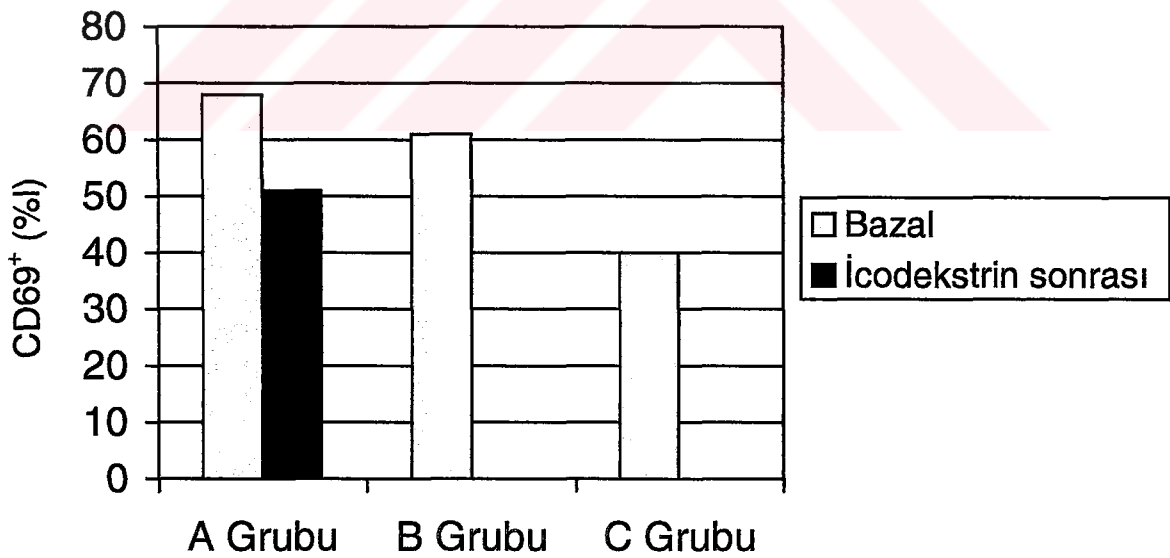


* P<0,01 vs grup A bazal
+ P< 0.05 vs grup B bazal

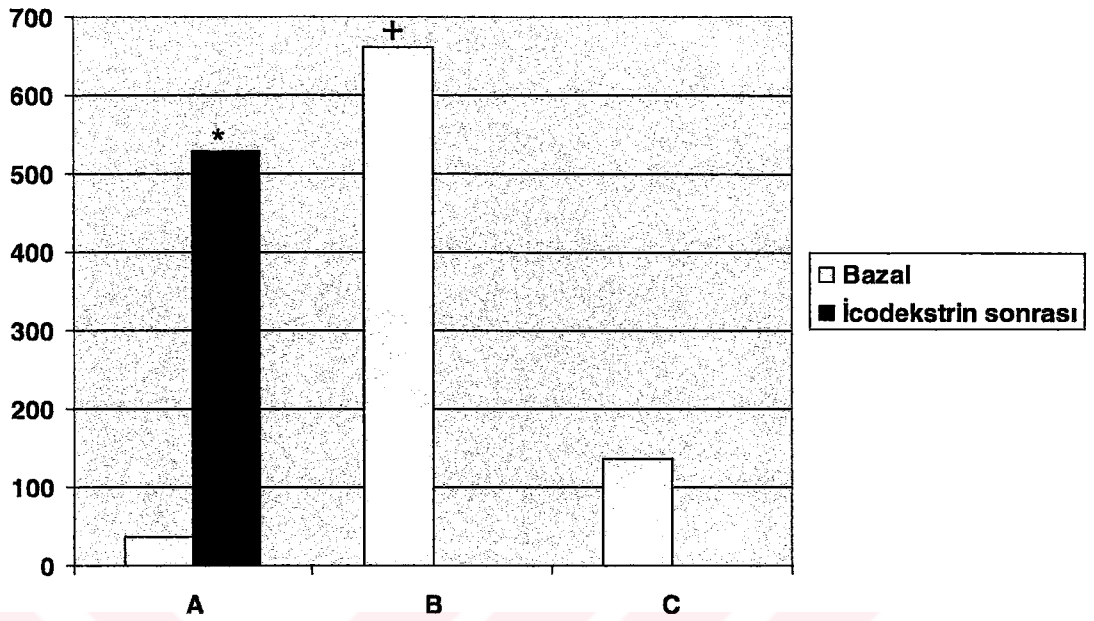
Diyalizat sıvılarında FACS analizi ile yapılan incelemeler sonucunda: CD14⁺ hücre oranı B-grubu hastalarında C-grubu hastalarından anlamlı olarak yüksekti. A-grubunda bulunan hastalar tek doz icodextrin aldıklarında, CD14⁺ hücre oranları değişmedi (Tablo-5, Şekil-5). CD14⁺ hücrelerin toplam sayıları B-grubunda, A-grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti (Tablo-6). A-grubu hastaları tek doz icodekstrin kullandıklarında CD14⁺ hücre sayısı artış gösterdi (149 ± 22 ve $733 \pm 203 \times 10^6/L$) (Tablo-6, Şekil 7 ve 8).

Diyalizat sıvılarında CD69⁺ hücre oranlarının bütün gruplarda benzer olduğu izlendi. A-grubu hastaları tek doz icodextrin kullandıklarında diyalizat sıvısında CD69 pozitif hücre oranları anlamlı olarak değişiklik göstermedi (Tablo-5, Şekil-6). CD69⁺ hücrelerin toplam sayıları B-grubu hastalarında A-grubu hastalarına kıyasla anlamlı olarak yüksekti (Tablo-6). A-grubu hastaları tek doz icodekstrin kullandıklarında CD69⁺ hücre sayısı artış gösterdi (36 ± 16 ve $528 \pm 140 \times 10^6/L$) (Tablo-6, şekil 9 ve 10).

Şekil 9: Diyalizat Sıvılarında CD69⁺ Hücre Oranı



Şekil 10: Diyalizat sıvılarında CD69⁺ hücre sayısı

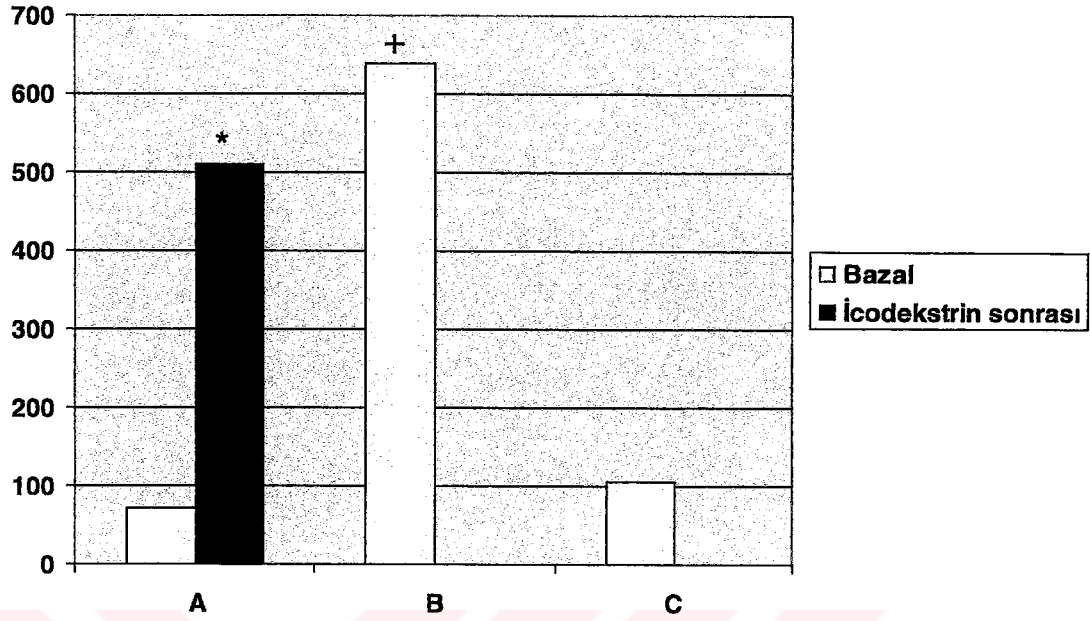


* P<0,01 vs grup A bazal
+ P< 0.05 vs grup B bazal

Diyalizat sıvılarında HLA-DR pozitif hücre oranlarının, kronik olarak icodextrin kullanan hastalarda (B-grubu) , A-grubu (kronik %1.36 dekstroz kullananlar) (20 ± 31 ve 42 ± 17 , $p=0.015$) ve C-grubu (kronik %3.86 kullananlar) hastalarına (20 ± 31 ve 35 ± 30 , $p=0.03$) kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu izlendi (Tablo-5). A-grubu hastaları tek doz icodextrin kullandıklarında diyalizat sıvısı HLA-DR pozitif hücre oranları anlamlı olarak değişiklik göstermedi (Tablo-5, Şekil-7). HLA-DR pozitif hücrelerinin toplam sayıları bütün gruplar arasında benzerdi (Tablo-6). A-grubu hastaları tek doz icodextrin kullandıklarında HLA-DR pozitif hücre sayısı artış gösterdi (73 ± 10 ve $558 \pm 91 \times 10^6/L$) (Tablo-6).

CD14⁺ ve CD69⁺ hücre oranları incelendiğinde bu oranların bütün gruplarda benzer olduğu izlendi. Bu hücrelerin toplam sayısı A, B ve C-gruplarında benzerdi. A-grubu hastaları tek doz icodextrin aldıklarında CD14⁺ ve CD69⁺ hücre sayısı anlamlı olarak yükseliş gösterdi (510 ± 134 ve 71 ± 17 , $p<0.01$) (Tablo-6, Şekil 11).

Şekil 11: Diyalizat sıvılarında CD69⁺ ve CD 14⁺ hücre sayısı



* P<0,01 vs grup A bazal
+ P< 0.05 vs grup B bazal

CD14⁺ ve HLA-DR⁺ hücre oranlarının kronik icodekstrin kullananlarda (21 ± 10%) kronik olarak %1.36 glukoz kullananlardan (41 ± 6%, p=0.0044) anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. A-grubu hastaları tek doz icodekstrin aldıklarında CD14⁺ ve HLA-DR⁺ (%) oranları anlamlı olarak azaldı (41 ± 6% ve 23 ± 6%, p=0.019). Bu hücrelerin toplam sayısı bütün gruplarda benzerdi. Ancak, A-gurubunda icodekstrin kullanımı ile bu hücrelerin toplam sayısı belirgin olarak artış gösterdi (Tablo-6).

CD69⁺ ve HLA-DR⁺ hücre oranları kronik icodekstrin ve %3.86 glukoz kullananlarda kronik olarak %1.36 kullanan hastalardan anlamlı olarak azdı. A-grubu hastaları tek doz icodekstrin aldıklarında CD69⁺ ve HLA-DR⁺ oranları anlamlı olarak azaldı (31.5 ± 5% ve 13 ± 5%, p=0.039) (Tablo-5). Bu hücrelerin toplam sayısı bütün gruplarda benzer bulundu. Ancak A-gurubunda icodekstrin kullanımı ile bu hücrelerin toplam sayısı belirgin olarak artış gösterdi (Tablo-6).

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen grupların diyalizat sıvılarında mononükleer hücreler üzerindeki aktivasyon belirteçleri.

	Grup A (n=9)	Grup A icodekstrin Sonrası	Grup B (n=9)	Grup C (n=10)
Toplam Hücre Sayısı (5×10^5 L)	160 ± 25 200 (100 - 200)	733 ± 203 700 (400 - 1100) ^a	950 ± 262 1000 (400 - 1325) ^b	400 ± 153 300 (200 - 700)
CD14 ⁺ Hücre Sayısı (5×10^5 L)	149 ± 22 128 (97 - 188)	667 ± 159 658 (396 - 946) ^a	881 ± 222 970 (390 - 1237) ^b	278 ± 172 207 (22 - 607)
CD69 ⁺ Hücre Sayısı (5×10^5 L)	36 ± 16 134 (74 - 142)	528 ± 140 567 (268 - 748) ^a	661 ± 226 565 (241 - 1091) ^b	137 ± 68 155 (12 - 245)
HLA-DR ⁺ Hücre Sayısı (5×10^5 L)	88 ± 13 92 (63 - 112)	400 ± 74 420 (264 - 517) ^a	223 ± 151 100 (23 - 485)	261 ± 188 105 (42 - 637)
CD14 ⁺ ve CD69 ⁺ Hücre Sayısı (5×10^5 L)	71 ± 17 66 (40 - 105)	510 ± 134 539 (264 - 726) ^a	638 ± 211 560 (233 - 1061)	107 ± 57 99 (12 - 210)
CD14 ⁺ ve HLA-DR ⁺ Hücre Sayısı (5×10^5 L)	89 ± 13 92 (64 - 113)	401 ± 72 420 (268 - 517) ^a	186 ± 129 72 (0 - 318)	233 ± 181 81 (22 - 595)
CD69 ⁺ ve HLA-DR ⁺ Hücre Sayısı (5×10^5 L)	66 ± 9 70 (47 - 82)	315 ± 70 329 (188 - 429) ^a	132 ± 98 42 (0 - 223)	106 ± 70 54 (18 - 245)

Veriler ortalama ± standart hata veya * median (alt ve üst quartile) olarak verilmiştir.
^ap<0.01 vs grup A bazal, ^bp<0.05 vs grup A bazal.

CD14⁺ hücrelerin eksprese ettikleri aktivasyon belirteçleri incelendiğinde: CD69 belirtecinin ortalama floresan yoğunlukları A, B ve C gruplarında sırası ile 305 ± 7, 319 ± 12 ve 363 ± 26 bulundu. Bu değerler C grubunda A-grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti (p=0.048). A-grubunda icodekstrin kullanımı sonrası oluşan değişiklik anlama ulaşmadı (305 ± 7 ve 331 ± 23). HLA-DR belirtecinin ortalama floresan yoğunluğu gruplar arasında sırasıyla 493 ± 21, 441 ± 49, 601 ± 47 bulundu. Bu rakamlar C grubunda B-grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti. A-grubunda icodekstrin kullanımı sonrası oluşan değişiklik anlama ulaşmadı (493 ± 21 ve 497 ± 18).

5. TARTIŞMA:

Uzun süredir periton diyaliz tedavisi almakta olan hastaların periton zarlarında özellikle diyaliz süresine bağlı olarak bir dizi morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler gelişmektedir. Periton diyalizinde izlenen bu değişikliklerin patogenezlerini tespit etmek amacıyla araştırmalar yoğun bir şekilde yapılmaktadır. Diyabetik mikroanjiopatide görülen değişikliklere benzer bu değişikliklerin özellikle yüksek konsantrasyonlardaki glukoz ve glukoz yıkım ürünlerine bağlı olarak gelişen inflamasyona bağlı olduğu görülmüştür (88). Bu nedenle biyouyumluluğu daha iyi olan diyaliz sıvılarının geliştirilmesi ilaç endüstrisinin en temel hedefi haline gelmiştir.

Bu çalışmada: 1) Kronik periton diyaliz hastalarında %1.36 dekstroz, %3.86 dekstroz ve icodextrin sıvılarını kullanan hastaların periton sıvılarındaki inflamasyon parametrelerini, 2) Sadece %1.36 dekstroz kullanmakta olan hastaların tek doz icodextrin kullanmaları halinde periton sıvılarındaki inflamasyon parametrelerinde oluşan değişiklikleri karşılaştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda gerek VCAM-1 gerekse de ICAM-1 seviyelerinin kronik olarak icodextrin kullanan hastalarda kronik olarak %1.36 ve %3.86 dekstrozlu sıvı kullanan hastalara kıyasla yüksek olduğunu tespit ettik. Kronik olarak %1.36 dekstroz kullananlarda tek doz icodextrin kullanıldığında da VCAM-1 seviyeleri artarken ICAM-1 seviyelerinde değişim izlenmedi.

ICAM-1 ve VCAM-1 endotel ve mezotel hücrelerinde eksprese edilmektedir (13,5,89). Bu hücreler üzerinde ekspresyonu artan adhezyon molekülleri, monositlerin, T-lenfositlerinin ve diğer inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine gelmelerine (recruitment) sebep olurlar ve inflamasyonu başlatırlar (90). Choe ve arkadaşları plevral mezotel hücrelerini asbestos ile inkübe ettikleri zaman mezotel hücrelerinde VCAM-1 mRNA seviyelerinin ve mezotel hücrelerine bağlanan lökosit sayısının arttığını, anti-VCAM-1 antikollarını ortama eklediklerinde ise lökositler mezotel hücrelerine bağlanamadıklarını göstermişlerdir (91). Bir başka deneyde kültür ortamlarında mezotel hücre bariyerinin lökositler tarafından aşılabilmesi (transmigrasyon) için mezotel hücreleri üzerinde ICAM-1'in eksprese edilmesi gerektiği gösterilmiştir (8). Periton diyaliz sıvılarında da bulunan glukozun hem endotel hem de mezotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu arttırdığı da bilinmektedir (92). İn vitro bulgular, deney

hayvanlarında yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada ise İmai ve arkadaşları asidik (pH=3.5) ve asidik olmayan (pH=7.2) %1.5 dekstrozu sıvıları kullanarak yaptıkları çalışmada, asidik bir sıvı ile diyaliz yapılan ratların peritonlarında skleroz geliştiğini ve bu ratların peritonlarında (hücre tiplerini belirtmemişlerdir) VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunun immün florasan boyama tekniği ile arttığını göstermişlerdir. Asidik olmayan sıvı ve anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımı ile de skleroz gelişmediğini ve VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonlarının da olmadığını rapor etmişlerdir(93). Çalışmamızda %3.86 glukoz kullananlarda %1.36 glukoz kullananlara kıyasla bir miktar daha yüksek VCAM-1 ve ICAM-1 bulmamız glukoz konsantrasyonlarının adhezyon moleküllerinin artışında etkili olduğunu diğer literatürlerle uyumlu olarak göstermektedir. In vitro şartlarda, Esposito ve arkadaşları 5 ve 30 mmol glukoz kullandıkları çalışmalarında endotel hücrelerinin kısa dönemli inkübasyon sonrası (24 saat) daha hızlı çoğalmalarına rağmen 48.saaten itibaren çoğalmalarının benzer olduklarını göstermiştir. Bu deneyde adhezyon molekül ekspresyonunun da kısa süreli inkübasyon sonrası (24 saat) benzer olduğunu göstermişlerdir. Sadece 30 mmol glukoz ile 8 haftalık kronik inkübasyon sonrası VCAM-1 eksprese eden endotel hücre oranının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (94).

Literatürde icodekstrinin kullanımının adhezyon molekülleri üzerine etkilerini araştıran yayına rastlayamadık. Ancak, icodekstrin kullanan hastalardan elde edilen mezotel hücreleri kültür edildiklerinde icodekstrin kullanmayan hastalardan elde edilen hücrelerine kıyasla daha fazla çoğaldıkları gösterilmiştir (11,13,95,96). Proliferasyonu artan hücrelerin aktive olmaları nedeniyle indirek olarak adhezyon molekül ekspresyonunu arttırdıklarını da düşünebiliriz (95). Mezotel hücrelerinin aktive olmaları üzerlerinde eksprese edilen adhezyon moleküllerini arttırdığı gibi bu hücrelerden sitokinlerin salgılanmalarını da arttırmaktadır (94,96). Böylece bir kısır döngü sonucu ortama eklenen lökositlerin salgılandığı sitokinler bu kısır döngünün devamını sağlamaktadırlar. Çalışmamızda çözünebilir formdaki (soluble) adhezyon moleküllerini diyalizat sıvısında tespit ettiğimiz için kaynaklarını net olarak söylemek mümkün olmamaktadır. Literatürde bilebildiğimiz kadarı ile çalışmamızla karşılaştırabileceğimiz farklı diyaliz sıvılarının adhezyon moleküllerinin seviyeleri üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda icodekstrin kullananlarda daha yüksek oranlarda tespit ettiğimiz

adhezyon molekülleri bu sıvıyı kullananlarda daha yoğun inflamasyon izlenebileceğini düşündürmektedir (3).

Peritonda özellikle mezotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun (VCAM-1, ICAM-1) artması makrofaj ve lökosit infiltrasyonunu başlatmaktadır (2,3). Çalışmamızda icodekstrin kllananalardan toplam hücre sayısını glukozlu sıvı alanlardan daha fazla saydık. İlginç olarak kronik %1.36 glukoz kullanan hastalar da tek doz icodekstrin kullanımı sonrasında da hücre sayısı anlamlı olarak yükseldi. Bulgularımızla uyumlu olarak Parikova ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında icodextrin kullanan hastalarda diyalizat sıvısında lökosit sayısını glukozlu diyalizat kullanan hastalara kıyasla 5 kat daha fazla bulmuşlardır (17). Çalışmamızda icodekstrin alanlarda daha yüksek oranlarda tespit ettiğimiz CD14⁺ hücre oranı bu sıvıyı kullanan hastaların diyalizat sıvılarının mononükleer hücreler tarafından infiltre edildiğini düşündürmektedir. Son zamanlarda icodekstrin kullananlarda mononükleer hücrelerden zengin steril peritonit vakaları bildirilmektedir ve icodekstrin kullanımına son verilmesi ile peritonit tablosunun düzeldiği rapor edilmektedir (97,98,99). Çalışmamızda kronik olarak %1.36 dekstroz kullanan hastalara (A-grubu) tek doz icodekstrin verildiğinde 6 saatlik diyaliz sonunda periton boşluğuna ulaşan CD14⁺ hücre oranında değişiklik izlenmedi. Ancak kümülatif hücre sayılarına bakıldığında monositer hücre sayısının icodekstrin alanlarda anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk. C-grubunda izlenen biraz daha düşük CD14⁺ hücre oranı bu grup hastalarda izlenen inflamasyonun daha düşük düzeylerde olduğunu yada mononükleer hücre kökenli olmayabileceğini düşündürmektedir. Yakın dönemlere kadar yapılan çalışmalar periton zarında meydana gelen değişikliklerin de en önemli sebebinin glukoz olduğu belirtilmiştir (100). Nitekim bu hastaların peritonlarında izlenen değişiklikler diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla çok belirgin benzerlikler göstermektedir. İleri glukoz ürünlerinin (AGE) peritonda makrofajları aktive ederek interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF) salgılanmasına sebep oldukları ve fibrozise yol açtıkları bilinmektedir (14,15). Yapılan in-vitro çalışmalarda da mezotel hücrelerinin glukoz konsantrasyonları ile doğru orantılı olarak "transforming growth factor β 1" (TGF- β 1) salgıladığı rapor edilmiştir (11). TGF- β 1 diyabetik nefropati dahil olmak üzere diyabet komplikasyonlarının patofizyolojisinde rol oynamaktadır (13). Yüksek glukoz konsantrasyonlarında periton mezotel hücrelerinde TGF- β 1 gen ekspresyonunun arttığı da gösterilmiştir (11,96). Diyabetin önemli

komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopatide ve çeşitli tümörlerde vasküler neogenezden sorumlu olan faktörlerden birisinin "vasküler endothelial growth faktör" (VEGF) olduğu son yıllarda gösterilmiştir (101,102). Zweers ve arkadaşları yakın dönemde yaptıkları çalışmalarında VEGF'in lokal olarak peritonda da üretildiğini göstermişler ve peritoneal vasküler neogenezden sorumlu olabileceğini rapor etmişlerdir (67). Yapılan çalışmalar maruz kalınan toplam glukoz miktarları ile periton fonksiyon bozukluğunun da ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda C grubunda tespit ettiğimiz aktif makrofaj oranları (CD69⁺ hücreler) A grubundan anlamlı olmamakla birlikte biraz daha fazlaydı. Bu bulgu kronik %3.86 sıvı kullanımı ile aktif makrofaj infiltrasyonunun arttığını düşündürmektedir. Bu çalışmamızda daha önceki çalışmalarda glukoz toksisitesi ile ilişkisi olduğu gösterilmiş olan VEGF ve TGF- β seviyelerini (13) ölçmemiş olmamız bu konuda daha fazla yorum yapmamızı engellemektedir.

Periton zarını infiltre eden makrofajlar IL-1 ve TNF-alpha salgılayarak mezotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1/2 ekspresyonunu artırır ve lökosit infiltrasyonunun bir kısır döngü halinde devam etmesinde rol oynarlar (15). Çalışmamızda inflamatuvar bir belirteç olan IL-6 ve anti-inflamatuvar bir belirteç olarak da IL-10 seviyelerini de ölçtük. IL-6 salgılanması özellikle TNF- α tarafından uyarılır (14). IL-6 salgılanması hem de mezotel hücrelerinden hem de mononükleer hücrelerden (özellikle CD4⁺ lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve fibroblastlar) gerçekleşmektedir. Çalışmamızda gerek kronik olarak icodextrin kullanan gerekse de akut olarak icodextrin kullanan hastaların (A-grubu) IL-6 seviyelerini daha yüksek bulduk. IL-6 seviyelerinin A ve C gruplarında düşük bulunması bu sitokini salgılayan hücrelerin (CD14⁺ monositler ve CD69⁺ aktif makrofajlar) diyalizat sıvılarında daha az oranlarda bulunmaları ile de paralellik göstermektedir. Pecoits-Filho ve arkadaşları standard glukoz solüsyonu kullanan hastalarında IL-6 seviyelerinin intraperitoneal oksidatif stress ve neoanjiogenez belirteçleri ve periton transport parametreleri ile ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (103). Bu hastalar daha biyoyumlu olarak tanımlanan sıvılarını kullandıkları zaman IL-6 seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir (16). Parikova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada icodextrin ve glukoz solüsyonlarının inflamatuvar belirteç (hyaluronon) ve mezotel hücre kitlesi belirteçi (CA-125) üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. İcodekstrin kullanan hastalarda hyaluronan glukoz solüsyonları kullananlara göre yüksek saptanırken mezotel hücre kitlesinin belirteci olan CA-

125 düzeyi icodekstrin alanlarda glukoz solüsyonu kullananlara göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca icodekstrin kullanan grupta periton sıvısındaki lökosit sayısı hyaluronan ile doğru orantılı olarak yüksek saptanmıştır(17). Bu çalışmanın ve bizim çalışmamızın sonuçlarına göre icodextran kullanımı sonucunda inflamasyona yatkınlık artmaktadır.

Proinflamatuvar sitokinlerin etkilerinin IL-10 ve diğer anti-inflamatuvar sitokinlerin salgılanması ile dengelendiği düşünülmektedir. IL-10 monosit kaynaklı sitokinlerin üretimini engeller (104). Smith ve arkadaşları, stabil olmayan angina pektorisli hastalarda, IL-10 seviyelerinin stabil angina pektorisli hastalara kıyasla daha düşük seyrettiğini göstermişlerdir (105). Ayrıca, Girndt ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı bir çalışmada yüksek IL-10 ürettikleri bilinen 1082-G IL-10 genotipini taşıyan hemodiyaliz hastalarında CRP, fibrinojen ve albümin düzeylerinin daha düşük olduğunu ve bu hastaların kardiyovasküler olay geçirme olasılığının 1082-A IL-10 genotipini taşıyan kişilere kıyasla (düşük IL-10 üretenler) daha düşük olduğunu göstermişlerdir (106). Çalışmamızın ilginç bulgularından birisi de IL-10 seviyelerinin tüm gruplarda benzer olmakla birlikte icodekstrin alanlarad hafif olarak düşük olduğu ve akut icodekstrin kullanımı ile IL-10 seviyelerinin bir miktar azaldığıdır. IL-6/IL-10 oranlarında IL-6 seviyesindeki artışa paralel olarak yükselmemektedir. Bu durum özellikle icodekstrin kullanan hastalarda peritonit geçiren hastaların aksine IL-10 sentezlenmesinin aktif hale gelmediğini düşündürmektedir (107). Bilindiği üzere sitokinler tarafından aktive olan fibroblastların periton duvarına göç etmesi ve proliferasyonuyla fibrozis gelişmektedir. Daha sonraki aşamalarda devam eden fibroblast aktivasyonu sonucunda hücre proliferasyonu ve daha çok kollajen ve fibronektinden oluşan matriks sentezlenmesi gerçekleşmektedir (101). Bulgularımız önerilenlerin aksine icodextrin kullanımının büyük olasılıkla daha fazla inflamasyona sebep olarak fibrozise ve sonuçta da UF yetersizliğine sebep olabileceğini düşündürmektedir (103). Ancak literatürde kronik olarak icodekstrin kullanımı ile hipertonic glukozlu sıvıları kullanan PD hastaların periton fonksiyonlarında izlenen değişimleri karşılaştırılan uzun takipli, randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

İcodekstrin kullanan hastalarımızda izlediğimiz daha yoğun inflamasyonun direk olarak Icodekstrinin tetiklediği mekanizmalarla olması gerekmektedir. Glorieux ve arkadaşları makrofajları CD45 (bütün lökositlerde bulunan belirteç) ve CD14 boyanması olarak tanımladıkları çalışmalarında makrofaj oranını $18.3 \pm$

12.9 oranında bulmuşlardır. Bu hastaların icodekstrin kullanımları durdurulduğunda bu hücrelerin oranı 8.8 ± 4.5 oranına gerilemiştir. Icodekstrinin tekrar başlanması ile makrofaj oranı 18.9 ± 9.8 oranlarına yükselmiştir (99). Çalışmamızda da icodekstrin kullanan hastaların monosit-makrofaj (CD14⁺ hücreler) oranları bütün gruplarda istatistiksel olarak benzer olmakla beraber diyalizat hücre sayıları ve kümülatif makrofaj sayıları icodekstrin kullananlarda belirgin olarak fazla tespit edildi. Düşük glukozlu sıvı (%1.36) kullanan hastalarda icodekstrin aldıklarında monosit-makrofaj sayıları belirgin olarak arttı. Benzer bulgu daha önce Martin ve arkadaşlarınınca da daha önce tanımlanmıştı. Ancak bu çalışmada hücre tiplendirmesi çalışmaların yapıldığı her merkezde farklı yöntemlerle belirlenmişti (18). Çalışmamızda ayrıca aktive olmuş olan T ve B lenfositler (lenfositler CD14 eksprese etmezler) ile monosit ve makrofajları üzerinde eksprese edilen CD69 molekülünün CD14⁺ pozitif hücrelerdeki ekspresyonunu inceledik. Bu hücrelerin oranları gruplar arasında benzerdi. CD14⁺ hücrelerin eksprese ettikleri ortalama florasan yoğunlukları CD69 ve HLA-DR molekülleri için C-grubunda yüksekti. Ancak, icodekstrin kullananlarda (akut veya kronik) kümülatif hücre sayısı belirgin olarak yüksekti. Bu bulgular, B-grubunda ve A-grubunda icodekstrin kullanımı sonrası izlediğimiz daha yoğun inflamasyonun direk olarak icodekstrinin tetiklediği mekanizmalarla olması gerektiğini düşündürmektedir. Gerek bizim çalışmamızda bulduğumuz yüksek makrofaj oranı gerekse de Glorieux ve arkadaşlarının tekrar icodekstrin başlamaları sonrası makrofajların arttığını göstermeleri peritonda makrofajlar için kemotaktik bir madde bulunduğunu düşündürmektedir. Ancak literatürde icodekstrin sıvısında makrofajlar için kemotaktik olan bir madde tanımlanmamıştır. Bir makalede üretici firma ile olan kişisel temaslarda bu kemotaktik maddenin bazı icodekstrin torbalarında tespit edilen peptidoglikan benzeri (>150 ng/ml) olduğu düşünülmüştür (99). Makrofajlar bilindiği gibi başta IL-6 gibi birçok sitokini salgılayarak yoğun inflamasyona sebep olabilmektedir. Bu durum ise başta ultrafiltrasyon yetmezliği olmak üzere periton fonksiyonlarında bozulmalara sebep olabilir. Icodekstrinin sebep olduğu inflamasyonun uzun dönemde periton fibrozisine sebep olup olmadığı klinik çalışmalarla araştırılmalıdır.

Literatur incelendiğinde periton diyalizi sıvılarının biyouyumluluğunun en önemli sebebinin diyaliz sıvılarının pH değerlerinin düşük olması ile açıklanmaya

çalışılmıştır(107) Laktat yerine bikarbonat içeren pH değeri fizyolojik sınırlara yakın (pH=7.0) sıvıların inflamasyon oluşturmadığı belirtilmiştir (16,45) Hücre toksisitesinin diyalizat LDH seviyelerinin ölçülmesi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda da sıvıların pH değerleri ön plana geçmiştir. Çalışmamızda ise kullandığımız sıvıların pH (pH= 5.5) ve laktat değerlerinin benzer olduğu üretici firma tarafından rapor edilmektedir. Bu nedenle B-grubunda ve A-grubunda icodekstrin kullanımı sonrası izlediğimiz daha yoğun inflamasyonun direk olarak icodekstrinin tetiklediği mekanizmalarla olması gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda kronik olarak icodextrin kullanan hastalarda adhezyon molekül seviyeleri, monosit sayıları (CD14⁺ hücreler) ve aktif makrofaj sayısı ve muhtemelen de bu hücreler tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin miktarı glukozlu diyaliz sıvısı kullanan hastalara kıyasla daha yüksek miktarlarda tespit edilmiştir. Bulgular icodextrinin düşünüldüğü gibi daha biyouyumlu bir sıvı olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle glukoz konsantrasyonu yüksek sıvıların (%3.86 ve %4.25 glukoz sıvıları) yerini alarak periton fibrozisi gelişimini önleyemeyebilir. Uzun dönemli randomize kontrollü çalışmalarla icodekstrinin periton fonksiyonu üzerine etkileri araştırılmalıdır.

6. ÖZET:

Uzun süredir periton diyaliz tedavisi almakta olan hastaların periton zarlarında özellikle diyaliz süresine bağlı olarak bir dizi morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler gelişmektedir. Genel olarak bu değişikliklerin tekrarlayan peritonitler ve periton diyalizi tedavisinde kullanılan sıvıların sebep olduğu bir dizi inflamatuvar reaksiyonlara bağlanmaktadır. Peritoneal inflamasyon, periton diyaliz sıvılarının yüksek glukoz konsantrasyonu, sterilizasyon sırasında açığa çıkan glukoz yıkım ürünleri, ihtiva ettikleri laktat, düşük pH'lı ve yüksek ozmolariteli olmaları ile ilişkilidir. Periton diyalizi tedavisine başlanılan ilk günlerden itibaren periton boşluğuna sürekli olarak hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Bu bölgeyi infiltre eden makrofajlar IL-1 ve TNF- α salgılayarak mezotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1/2 ekspresyonunu artırır ve lökosit infiltrasyonunun bir kısır döngü halinde devam etmesinde rol oynarlar.

Çalışmamızda icodekstrin sıvısının periton zarında kronik ve akut kullanımı ile ortaya çıkan inflamatuvar cevabın boyutunu %1.36 ve %3.86 glukoz solüsyonlarının sebep oldukları inflamasyon derecesi ile karşılaştırmayı amaçladık

Çalışmaya en az 6 aydır PD tedavisi yapan ve en az 6 aydır sadece %1.36 glukoz sıvısı kullanan hastalarla (A-grubu), en az 2 aydır günde en az 1 kez icodekstrin sıvısı kullanan hastalar (B grubu), en az 2 aydır günde en az 1 kez %3.86 glukoz sıvısı kullanan hastalar (C grubu) dahil edildi. Bütün hastalardan 6 saatlik diyaliz sonunda periton diyaliz sıvılarından örnekleme yapıldı. A grubu hastalarından tek doz 6 saatlik icodekstrin kullanımı sonrası bir kez daha örnekleme yapıldı. Diyalizat sıvılarında hücre sayımı, CD14+, CD69+, HLA-DR+ hücre oranları FACS analizi ile tespit edildi. Diyalizat sıvılarında ELISA yöntemi ile VCAM-1, ICAM-1, IL-6 ve IL-10 seviyeleri tespit edildi.

Kronik olarak icodextrin kullanan hastalarda VCAM-1 ve ICAM-1 seviyeleri kronik olarak %1.36 ve %3.86 glukozlu kullanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. IL-6 seviyeleri de icodekstrin kullananlardaki kronik glukoz sıvılarını kullananlara göre yüksek olarak bulundu. Akut icodekstrin kullanımı ile de IL-6 seviyeleri artış gösterdi. Monosit (CD14⁺) hücre oranı ve sayısı yine kronik icodekstrin kullananlarda daha yüksek olarak saptandı. Aktif makrofaj hücre oranında (CD14 ve CD69+ hücreler) kronik olarak icodextrin kullanan hastalarda daha yüksekti.

Bulgularımız icodextrinin içermemesi dolayısıyla, ileri sürülenlerinin aksina daha biyouyumlu bir sıvı olmayabileceğini düşündürmektedir.



7. Summary

Peritoneal dialysis (PD) has been successfully employed as a form of renal replacement therapy for over 2 decades . With prolongation of the period of peritoneal dialysis the peritoneal membrane undergoes functional and structural changes. These changes are due to recurrent peritonitis and continuous exposure to peritoneal fluid. Peritoneal fluid induced changes are related to their acidity, buffer composition, glucose content and hyperosmolality. These changes are generally inflammatory in nature and believed to start with macrophage infiltration to peritoneal cavity; macrophage and other inflammatory cells secrete IL-1 and TNF- α , that induce mesothelial cells to express ICAM-1 and VCAM-1/2 with further leukocyte infiltration, turning into a continuous vicious cycle.

In our study we aimed to compare the inflammatory response of the peritoneum to the usage of icodextrin vs 1.36% and 3.86% glucose concentrations in peritoneal dialysis .Methods: In our study, we grouped patient into three categories as follows: Group A: Patients taking PD at least 6 months who have only used solutions of 1.36 % and icodextrin for only once for 6 hours; Group B: Patients using icodextrin fluid at least for 2 months at least once a day; Group C: Patient using %3.86 glucose solution at least for 2 months at least once a day. Effluent sample was taken for all patients, after night dwell for 6 hours of peritoneal dialysis. For group A , a second sample was taken after a single dose of icodextrin dwell for 6 hour. Total white blood cell count were measured by coulter, monocyte (CD14⁺) and active macrophage(CD 14⁺ and CD69⁺) counts were investigated with FACS analysis. VCAM-1; ICAM-1; IL-6, IL-10 levels were also measured using ELISA method, Results: The total white blood cell count, monocyte (CD14⁺) and active macrophage(CD14⁺ and CD 69⁺) counts, VCAM-1 and IL-6 levels were higher in icodextrin users both acutely or chronically compared to glucose solutions. ICAM-1 levels were only high in chronic icodextrin users compared to other groups. In conclusion our data suggest that icodextrin is not a bio-compatible PD solution.

8. KAYNAKLAR:

1. Topley N, Davenport A, Li F-K, et al: Activation of inflammation and leucocyte recruitment into the peritoneal cavity. *Kidney Int* 50(suppl 56):S17-S21. 1996.
2. Visser CE, Steenbergen JJE, Betjes MGH et al. Interleukin-8 production by human mesothelial cell after direct stimulation with staphylococci. *Infect Immun* 1995; 10; 4206-9.
3. Suassuna JHR, Das NEVES fc, Hartley RB, Ogg CS, Cameron JS, Immunohistochemical studies of the peritoneal membrane and infiltrating cells in normal subjects and in patients on CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 443-454.
4. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines--CXC and CC chemokines. *Adv Immunol.* 1994;55:97-179.
5. Jonjic N, Peri G, Pernasconi S et al. Expressions of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med* 1992; 176: 1165-1174.
6. Andreoli SP, Mallett C, Williams K, et al. Mechanisms of polymorphonuclear leukocyte mediated peritoneal mesothelial cells injury. *Kidney Int* 1994; 46: 1100-1109.
7. Liberek T, Topley N, Luttmann W, Williams JD: Adherence of neutrophils to human peritoneal mesothelial cells: Role of intercellular adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 208-217.
8. Li FK, Davenport A, Robson RL, Loetscher P, Rothlein R, Williams JD, Topley N. Leukocyte migration across human peritoneal mesothelial cells is dependent on directed chemokine secretion and ICAM-1 expression. *Kidney Int.* 1998 Dec;54(6):2170-83.
9. Topley N, Brown Z, Jörres A, Westwick J, Coles G, Davies M, William J: Human peritoneal mesothelial cells synthesize IL-8: Synergistic induction by interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Am J Pathol* 142: 1876-1886 1993.
10. Beavis MJ, Williams JD, Topley N. Repeated activation of human peritoneal fibroblasts results in sustained cell proliferation and collagen III mRNA expression *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 512.
11. Kang DH, Hong YS, Lim HJ, Choi JH, Han DS, Yoon KI. High glucose solution and spent dialysate stimulate the synthesis of transforming growth factor- β 1 of

- human peritoneal mesothelial cells: effect of cytokine costimulation. *Perit Dial Int* 1999;19: 221-30. sayfa 221.
12. Border WA, Ruoslahti E. Transforming growth factor-beta in disease: the dark side of tissue repair. *Clin Invest.* 1992 Jul;90(1):1-7.
 13. Sharma K, Ziyadeh FN. Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The call for transforming growth factor- β as a key mediator. *Diabetes* 1995; 44:1139-1146.
 14. Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR et al. Cachectin / TNF and IL-1 induced glucose modified proteins: Role in normal tissue remodelling. *Science* 1998; 240:1546-1548.
 15. Vlassara H. Advanced nonenzymatic tissue glycosylation: cell-mediated interactions implicated in the complications associated with diabetes and aging. *Blood Purif.* 1990;8(4):223-32.
 16. Cooker LA, Lunenburg P, Holmes CJ, et al: Interleukin-6 level decrease in effluent from patients dialyzed with bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 21 (suppl 3); s102-107, 2001.
 17. Parikova A, Zweers MM, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal effluent markers of inflammation in patients treated with icodextrin-based and glucose-based dialysis solutions. *Adv Perit Dial.* 2003;19:186-90.
 18. Martin J, Sansone G, Cirugeda A, Sanchez-Tomero JA, Munoz C, Selgas R. Severe peritoneal mononucleosis associated with icodextrin use in continuous
 19. *Muench Med Wochenschr* 1923; 70: 1478-80.
 20. Fine JH, Erank HA, Seligman MA. The treatment of acute renal failure by peritoneal irrigation. *Ann Surg* 1946; 124: 857-75.
 21. Dolan PD, Murphy WP, Wiggins RA et al. An evaluation of intermittent peritoneal lavage. *Am J Med* 1959; 268: 314-8.
 22. Maxwell MH, Rockney RE, Kleman CR, Twiss MR. Peritoneal dialysis. *JAMA* 1959; 170: 917-24.
 23. John MB, Pirouz D and Micheal VR. Peritoneal Dialysis. *Brenner and Rectories, The Kidney Textet Book of Nephrolog* 7th edition; p2625-95: 2004.

24. Knapowski J, Feder E, Simon M, Zabel M. Evaluation of the participation of parietal peritoneum in dialysis: physiological, morphological and pharmacological data. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1979;16:155-64.
25. Esperanca, MJ, and Collins DL. Peritoneal dialysis efficiency in relation to body weight. *J Pediatr Surg* 1: 162-169, 1966.
26. Kolossow A: Ueber die Struktur des Endothels der Pleuroperitonealhole der Bult und Lymphgefasse. *Biol Centralbl Erlang* 12:87,1992.
27. Dobbie JW. Surfactant protein A and lamellar bodies: a homologous secretory function of peritoneum, synovium, and lung. : *Perit Dial Int.* 1996 Nov-Dec;16(6):574-81.
28. Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJ, Betjes MG, Koomen GC, Beelen RH, Krediet RT. Cancer antigen 125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(1):64-9.
29. Wade OL, Combes B, Childs AW, et al: The effect of exercise on the splanchnic blood flow and splanchnic blood volume in normal man. *Clin Sci* 15:457,1956.
30. Popovich RP, Moncrief JW. Kinetic modeling of peritoneal transport. *Contr Nephrol.* 1979;17:59-72.
31. Garred IJ, Canaud B, Farrell PC: A simple kinetic model for assessing peritoneal mass transfer in chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29:131,1983.
32. Feriani M, Biasioli S, Chiaramonte S, Fabris A, Pisani E, Ronco C, La Greca G. Anatomical bases of peritoneal permeability: a reappraisal. *Anatomy of peritoneum.* *Int J Artif Organs.* 1982 Nov;5(6):345-8.
33. Miller RB, Tassistro CR. Peritoneal dialysis. *N Engl J Med.* 1969 Oct 23;281(17):945-9.
34. Nolph KD, Popovich RP, Ghods AJ, Twardowski Z : Determinants of low clearances of small solutes during peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 13:117-123, 1978.

35. McGary TJ , Nolph KD , Rubin J : In vitro simulations of peritoneal dialysis : A technique for demonstrating limitations on solute clearances due to stagnant fluid films and poor mixing. *J Lab Clin Med* 96:148 , 1980.
36. Mayerson HS , Wolfram CG , Shirley HH Jr , et al: Regional differences in capillary permeability. *Am J Physiol* 198:155 ,1960 .
37. Fox J ; Galey F ; Wayland H : Action of histamine on the mesenteric microvasculature .*Microvasc Res* 19:108,1980.
38. Flessner MF :The importance of the interstitium in peritoneal transport. *Perit Dial Int* 16 (suppl 1):76, 1996.
39. Tsilibary EC, Wissig SL : Absorption from the peritoneal cavity:SEM study of the mesothelium covering the peritoneal surface of the muscular portion of the diaphragm . *Am J Anat* 149:127,1977.
40. Flessner MF: Peritoneal transport physiology: Insights from basic research . *J Am Soc Nephrol* 2:122,1991.
41. Krediet RT, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Arisz L. Ultrafiltration failure in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1993;13 Suppl 2:S59-66.
42. E. W. Boeschoten. Continuous Ambulatory Peitoneal Dialysis. R.Gokal, K. Remash, R. Krediet, K Nolph. textet book of Peritoneal Dialysis 2nd edition.1999; p: 299-416.
43. Tranaeus A, Heimbürger O, Lindholm B. Peritonitis during CAPD: risk factors, clinical severity and pathogenetic aspects.*Perit Dial Int* 1988, 8: 253-63.
44. Port FK, Held PJ, Nolph KD, Turenne MN, Wolfe RA. Risk of peritonitis and technique failure by CAPD connection technique: a national study. *Kidney Int.* 1992 Oct;42(4):967- 74.
45. Boeschoten EW, Kredit RT. Biocompatibility of PD fluids. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1907-11.
46. Lewis S, Holmes C. Host defense mechanisms in the peritoneal cavity of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. 1. *Perit Dial Int.* 1991;11(1):14-21.

47. Holmes C, Lewis S. Host defense mechanisms in the peritoneal cavity of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. 2. Humoral defenses. *Perit Dial Int.* 1991;11(2):112-7.
48. Vas SI. Microbiologic aspects of chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1983 Jan;23(1):83-92.
49. Digenis GE, Abraham G, Savin E, Blake P, Dombros N, Sombolos K, Vas S, Mathews R, Oreopoulos DG. Peritonitis-related deaths in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int.* 1990;10(1):45-7.
50. Wakeen MJ, Zimmerman SW, Bidwell D. Viscus perforation in peritoneal dialysis patients: diagnosis and outcome. *Perit Dial Int.* 1994;14(4):371-7.
51. Luzar MA. Exit-site infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a review. *Perit Dial Int.* 1991;11(4):333-40.
52. Aanen MC, De Waart DR, Williams PF, et al: Dextren antibodies in peritoneal dialysis patients treated with icodextrin. *Perit Dial Int* 22:513-515, 2002.
53. Krediet RT. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1999 Jan;55(1):341-56.
54. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1992;12(1):14-27.
55. Korzets A, Korzets Z, Peer G, Papo J, Stern D, Bernheim J, Blum M. Sclerosing peritonitis. Possible early diagnosis by computerized tomography of the abdomen. *Am J Nephrol.* 1988;8(2):143-6.
56. Davies SJ, Brown B, Bryan J, Russell GI. Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(1):64-70.
57. Krediet RT, Zuyderhoudt FMJ, Boeschoten EW et al. Alteration in peritoneal transport and water during peritonitis in CAPD patients. *Eur J Clin Invest* 1987, 17: 43-52.
58. Panasikk E, Pietrzak B, Klos M et al. Characteristics of peritoneum after peritonitis in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1988, 4:42.
59. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Langedijk MJ, Schouten N, de Waart R, Hiralall J, Krediet RT. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int.* 1995 Sep;48(3):866-75.

60. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, Del Peso G, De Alvaro F. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis.* 1994 Jan;23(1):64-73.
61. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Mar;11(3):498-506.
62. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Tranaeus A, Lindholm B. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int.* 1990 Sep;38(3):495-506.
63. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, Ikeda K, Horiuchi S. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jun;14(6):1541-9.
64. Mateijsen MA, van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG, Krediet RT. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int.* 1999 Nov-Dec;19(6):517-25.
65. Hendriks PM, Ho-dac-Pannekeet MM, van Gulik TM, Struijk DG, Phoa SS, Sie L, Kox C, Krediet RT. Peritoneal sclerosis in chronic peritoneal dialysis patients: analysis of clinical presentation, risk factors, and peritoneal transport kinetics. *Perit Dial Int.* 1997 Mar-Apr;17(2):136-43.
66. Krediet RT, Struijk DG, Boeschoten EW, Koomen GC, Stouthard JM, Hoek FJ, Arisz L. The time course of peritoneal transport kinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients who develop sclerosing peritonitis. *Am J Kidney Dis.* 1989 Apr;13(4):299-307.
67. Zweers MM, de Woart DR, Smit W, et al. Growth factors VEGF and TGF- β 1 in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1999; 134:124-132.
68. De Vriese AS, Flyvbjerg A, Mortier S, Tilton RG, Lameire NH. Inhibition of the interaction of AGE-RAGE prevents hyperglycemia-induced fibrosis of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Aug;14(8):2109-18.
69. Thomas DW, Hoffman MD. Identification of macrophage receptors for angiotensin: a potential role in antigen uptake for T lymphocyte responses? *J Immunol.* 1984 Jun;132(6):2807-12.

70. Duman S, Gunal AI, Sen S, Asci G, Ozkahya M, Terzioglu E, Akcicek F, Atabay G. Does enalapril prevent peritoneal fibrosis induced by hypertonic (3.86%) peritoneal dialysis solution? *Perit Dial Int.* 2001 Mar-Apr;21(2):219-24.
71. Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA. Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. *Adv Perit Dial.* 1990;6:3-12.
72. Combet S, Miyata T, Moulin P, Pouthier D, Goffin E, Devuyst O. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Apr;11(4):717-28.
73. Hauglustaine D, Monballyu J, Van Meerbeek J et al : Report of sclerotic alterations of the peritoneum in patients on CAPD. *Lancet* 1983.
74. Dobbie JW,: The role of peritoneal biopsy in clinical and experimental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 13(supp 2): 23, 1993.
75. Karnovsky MJ. The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. *J Cell Biol.* 1967 Oct;35(1):213-36.
76. Veger C, Luger A, Moore HL: Acute change in peritoneal morphology and transport properties with infectious peritonitis and mechanical injury. *Kidney Int* 23 :823, 1983.
77. Panasiuk E, Pietrzak B, Klos M, et al : Characteristics of peritoneum after peritonitis in peritonitis in CAPD patients. In *Advances in Peritoneal Dialysis*, Vol 4. Toronto, University of Toronto Press. 1988, p 42.
78. Peltonen J, Kahari L, Jaakkola S, Kahari VM, Varga J, Uitto J, Jimenez SA. Evaluation of transforming growth factor beta and type I procollagen gene expression in fibrotic skin diseases by in situ hybridization. *J Invest Dermatol.* 1990 Mar;94(3):365-71.
79. Mauch C, Hatamochi A, Scharffetter K, Krieg T. Regulation of collagen synthesis in fibroblasts within a three-dimensional collagen gel. *Exp Cell Res.* 1988 Oct;178(2):493-503.
80. Lawrence DA. Transforming growth factor-beta: an overview. *Kidney Int Suppl.* 1995 Jun;49:S19-23.
81. Sharma K, Danoff TM, DePiero A, Ziyadeh FN. Enhanced expression of inducible nitric oxide synthase in murine macrophages and glomerular

- mesangial cells by elevated glucose levels: possible mediation via protein kinase C. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Feb 6;207(1):80-8.
82. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Kato N, Hayakawa H, Osaka N, Yamamoto H, Ogawa A, Kubo H, Shigematsu T, Sakai O, Horiuchi S. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int*. 1997 Jan;51(1):182-6.
83. Betjes MGH, Tuk CW, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L, Hart M, Beelen RH: Interleukin-8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor α , interleukin-1, and medium conditioned by macrophages co-cultured with *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 1993; 168: 1202- 1210.
84. Fujimori A, Naito H, Miyazaki T, Azuma M, Hashimoto S, Horikawa S, Tokukoda Y. Elevation of interleukin 6 in the dialysate reflects peritoneal stimuli and deterioration of peritoneal function. *Nephron*. 1996;74(2):471-2.
85. Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, Faict D, Tranaeus, et al. Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increase cancer antigen 125 and decrease hyaluronic acid levels. *Kidney Int*. 2001;59(4):1529-38.
86. Liberek T, Lichodziejewska-Niemierko M, Knopinska-Posluszny W, Schaub TP, Kirchgessner J, Passlick-Deetjen J, Rutkowski B. Generation of TNF α and interleukin-6 by peritoneal macrophages after overnight dwells with bicarbonate- or lactate-buffered dialysis fluid. *Perit Dial Int*. 2002 Nov-Dec;22(6):663-9.
87. Davies SJ, Brown B, Bryan J, Russell GI. Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(1):64-70.
88. Breborowicz A, Oreopoulos DG. Evidence for the presence of chronic inflammation during peritoneal dialysis: Therapeutic implications. *Perit Dial Int* 1997; 17(suppl 2):537-541.
89. Cannistra SA, Ottensmeier C, Tidy J, DeFranzo B. Vascular cell adhesion molecule-1 expressed by peritoneal mesothelium partly mediates the binding of activated human T lymphocytes. *Exp Hematol*. 1994 Sep;22(10):996-1002.

90. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
91. Choe N, Zhang J, Iwagaki A, Tanaka S, Hemenway DR, Kagan E. Asbestos exposure upregulates the adhesion of pleural leukocytes to pleural mesothelial cells via VCAM-1. *Am J Physiol*. 1999 Aug;277(2 Pt 1):L292-300.
92. Piconi L, Quagliario L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1453-9.
93. Imai H, Nakamoto H, Fukushima R, Ishida Y, Yamanouchi Y, Suzuki H. Role of adhesion molecules in the progression of peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial*. 2003;19:180-5.
94. Esposito C, Fasoli G, Plati AR, Bellotti N, Conte MM, Cornacchia F, Foschi A, Mazzullo T, Semeraro L, Dal Canton A. Long-term exposure to high glucose up-regulates VCAM-induced endothelial cell adhesiveness to PBMC. *Kidney Int*. 2001 May;59(5):1842-9.
95. Bajo MA, Selgas R, Castro MA, del Peso G, Diaz C, Sanchez-Tomero JA, Fernandez de Castro M, Alvarez V, Corbi A. Icodextrin effluent leads to a greater proliferation than glucose effluent of human mesothelial cells studied ex vivo. *Perit Dial Int*. 2000 Nov-Dec;20(6):742-7.
96. Kumano K, Schiller- Maron B, Hjella JT, et al. Effect of high glucose levels on cell proliferation and TGF-B expression in cultured rat mesothelial cell (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:410.
97. Toure F, Lavaud S, Mohajer M, Lavaud F, Canivet E, Nguyen P, Chanard J, Rieu P. Icodextrin-induced peritonitis: study of five cases and comparison with bacterial peritonitis. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):654-60.
98. Seow YY, Iles-Smith H, Hirst H, Gokal R. Icodextrin-associated peritonitis among CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Sep;18(9):1951-2
99. Glorieux G, Lameire N, Van Biesen W, Dequidt C, Vanholder R. Specific characteristics of peritoneal leucocyte populations during sterile peritonitis associated with icodextrin CAPD fluids. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18(8):1648-53.

100. Breborowicz A, Oreopoulos DG. Evidence for the presence of chronic inflammation during peritoneal dialysis: therapeutic implications. *Perit Dial Int.* 1997;17 Suppl 2:S37-41.
101. Aiello LP, Avery RL, Arrigy PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetypic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480-1487.
102. Ferrara N, Smyth TD. The biology of vascular endotehelial growth factor. *Endocrine Reviews* 1997; 18:4-25.
103. Pecoits-Filho R, Araujo MR, Lindholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romao JE Jr, Marcondes M, De Oliveira AH, Noronha IL. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Aug;17(8):1480-6.
104. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol.* 1993;11:165-90.
105. Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation.* 2001 Aug 14;104(7):746-9.
106. Girndt M, Kaul H, Sester U, Ulrich C, Sester M, Georg T, Kohler H. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int.* 2002 Sep;62(3):949-55.
107. Nakamoto H, Imai H, Ishida Y, Yamanouchi Y, Inoue T, Okada H, Suzuki H. New animal models for encapsulating peritoneal sclerosis--role of acidic solution. *Perit Dial Int.* 2001;21 Suppl 3:S349-53.