

PERİTON DİYALİZİNİN İNFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLARINA GENEL BAKIŞ

Semra BOZFAKIOĞLU

Periton diyalizi ile tedavi edilen son dönem böbrek yetersizlikli hastaların karşılaştığı en önemli problemler başta peritonit olmak üzere, kateter çıkış yeri infeksiyonu ve tünel infeksiyonu gibi infeksiyöz komplikasyonlardır. Bu tip komplikasyonlar tedavide teknik yetersizliğe, hospitalizasyona ve bazen ölüme bile yol açabilmektedir. Periton diyalizinden hemodiyalize geçen hastaların üçte birinde tedavi değişikliğinin nedeni peritonit ve katetere ilişkin infeksiyöz komplikasyonlardır.

Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonit insidansı merkezden merkeze değişmekle birlikte, ortalama insidansın 1.1-1.3 atak/hasta/yıl olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda aletli periton diyalizi uygulamaları giderek artmış, bu da peritonit insidansının nispeten azalmasına neden olmuştur. Peritonit atakları olguların yaklaşık % 60'ında tedavinin ilk yılında görülmektedir. Bazı hastalar 2-3 yıl, hatta daha uzun bir süre hiç peritonit atağı geçirmezken, diğer bazıları ise yılda 3 veya daha fazla peritonit atağı geçirmektedir.

Periton diyalizi hastalarında görülen peritonit sıklığının yüksek olması, periton zarının periton boşluğuna yerleştirilen kateter yoluyla (transluminal veya periluminal yol ile) mikroorganizmalarla kontaminasyon riskinin artmış olması yanında konak direncinin azalmış olmasına da bağlıdır. Hem sistemik, hem intraperitoneal konak direnci infeksiyöz peritonitin gelişmesinde rol oynamaktadır. Sistemik konak direncini üremi, diyabet, malnütrisyon, immünoşüpresif tedavi gibi birçok faktör etkilemektedir. İntraperitoneal konak direnci ise, periton diyalizinin doğasından kaynaklanan, periton boşluğu içerisinde sürekli olarak 1-3 litre periton diyaliz solüsyonunun bulunması, bu solüsyonun periton boşluğu içerisinde belirli bir süre bekletildikten sonra drene edilerek vücuttan uzaklaştırılması, kullanılan periton diyaliz solüsyonlarının yeteri kadar biyoyumlu olmaması gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.

Normalde periton boşluğunun infeksiyonlara karşı gösterdiği ilk direnç, diyafragmatik lenfatik "uptake", mikroorganizmaların opsonizasyonu ve peritoneal makrofajlar tarafından fagositozu ve öldürülmesi ile sağlanır. İntraperitoneal savunma sisteminde rol oynayan diğer bir hücre tipi ise mezotelyal hücrelerdir. Mezotelyal hücreler periton zarının periton boşluğunu örten hücresel kısmını oluştururlar. Bu hücreler, periton boşluğundaki savunma mekanizmalarının başlaması ve regülasyonunda çok önemli bir rol oynarlar. Polimorfonükleer lökositlerin ve lenfositlerin periton boşluğunun ilk basamak savunma sistemindeki rolü ise çok açık değildir.

Periton diyalizi sırasında diyafragmatik lenfatik "uptake"nin, yani peritoneal lenfatik drenajın konağın savunmasında ne derece rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak Glancey ve ark. yaptıkları çalışmalarda periton diyalizi hastalarında lenfatik drenajın konağın lokal savunma sisteminde nispeten küçük olmakla birlikte bir rol oynayabildiğini göstermişlerdir.

Periton boşluğuna giren mikroorganizmaların peritoneal makrofajlar tarafından tanınması ve fagositozu, mikroorganizmaların peritoneal sıvıda bulunan opsoninlerle kaplanması sayesinde gerçekleşir. Normal şartlar altında peritoneal sıvıdaki opsoninlerin konsantrasyonu serumdakine benzer. Peritoneal sıvıda bulunan en önemli opsoninler IgG, C3 ve fibronektindir. IgG, *Staphylococcus epidermidis* için en önemli opsonindir. C3 ise, *Escherichia coli* gibi Gram negatif organizmaların fagositozunu kolaylaştırmak için gereklidir. Periton diyalizi sırasında dilüsyon ve vücuttan uzaklaştırılmaları sonucu peritoneal drenaj sıvısındaki opsoninlerin konsantrasyonu önemli ölçüde azalır. Periton diyalizi hastalarının peritoneal drenaj sıvısından elde edilen opsoninlerin titresi sağlıklı kişilerin peritoneal sıvısında bulunan opsonin titresinden yaklaşık 50 ila 100 kez daha düşüktür. Peritoneal sıvının opsonik aktivitesi opsoninlerin konsantrasyonuna bağlıdır. Periton diyaliz solüsyonunun periton boşluğu içindeki bekleme süresi arttıkça opsoninlerin konsantrasyonu da artar. Yani, opsonik aktivite ile bekleme süresi arasında pozitif bir korelasyon vardır. Periton diyalizi hastalarında opsonik aktivite azaldıkça peritonit insidansı artar. Opsonik aktivite açısından önemli diğer bir faktör kullanılan diyaliz solüsyonunun tipidir.

Peritoneal makrofajlar peritonun antimikrobiyal savunma mekanizmaları içinde yer alan çok önemli elemanlardır. Sağlıklı bir kişide periton boşluğu yaklaşık 15-50 ml sıvı içerir. Bu sıvıdaki hücre sayısı ise yaklaşık olarak 600,000/ml'dir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bakteriyel çoğalmanın süprese edilebilmesi için mililitrede en az 500,000 makrofaj olması gerekir. Halbuki periton diyalizi hastalarından elde edilen drenaj sıvısı çok daha az beyaz küre içerir (yaklaşık olarak 10,000 hücre/ml). Bu kısmen periton boşluğu içindeki periton diyaliz solüsyonu nedeniyle oluşan dilüsyona ve periton diyaliz solüsyonlarının değişimi sırasında oluşan hücre kaybına bağlıdır. Sonuç olarak, periton diyalizi hastalarında makrofajlar tarafından mikroorganizmaların fagositozu azalmış olur. Peritoneal sıvıdaki canlı makrofajların sayısı periton boşluğuna verilen taze diyaliz solüsyonunun sitotoksik etkisi ile de azalır. Çünkü rutin olarak kullanılan diyaliz solüsyonlarının pH'sı düşük, içerdikleri glukoz nedeniyle ozmolariteleri yüksektir. Bu şartlar altında belli bir oranda hücre ölümünün gerçekleşmesi kaçınılmazdır. Sağlıklı kişilerin peritoneal sıvısında beyaz kürelerin yaklaşık % 90'ını makrofajlar, % 5-10'unu lenfositler, % 5'inden azını ise polimorfonükleer lökositler oluşturur. Periton diyalizi hastalarında ise peritoneal makrofaj oranının % 23 ile % 86 arasında değiştii bildirilmiştir. Peritoneal makrofajların ilk basamak savunmada iki ana fonksiyonu vardır: 1) tanıma, fagositoz ve öldürme, 2) immün cevaba katkıda bulunma. Makrofajlar üzerindeki en önemli reseptörler C1 reseptörleri, C3 reseptörleri ve Fc reseptörleridir. Diğer fagosit reseptörleri ise fibronektin ve lektin reseptörleridir. Periton diyalizi hastalarının peritoneal makrofajları bu hastaların periferik kan monositleri ile karşılaştırıldığında Fc-reseptör ekspresyonunun arttığı gözlemlenmektedir. Bu gözlem, periton diyalizi hastalarından elde edilen peritoneal makrofajların aktive makrofajlar olduğunu göstermektedir. Peritoneal makrofajlarla periferik kan monositleri arasında kompleman reseptörlerinin ekspresyonu açısından herhangi bir farklılık yoktur. Opsonize mikroorganizmaların hücre yüzeyine tutunmasından sonra partikül invajinasyon ile yutulur. Normalde tek bir peritoneal makrofaj 50 kadar bakteriyi yutabilir. İn-vitro çalışmalar periton diyalizi hastalarından elde edilen peritoneal makrofajların fagositik kapasitelerinin periferik nötrofillerin, monositlerin veya normal peritoneal makrofajlarınkı kadar etkin olduğunu göstermiştir. Yine de, peritoneal makrofajların fagositik kapasiteleri peritoneal diyaliz sıvısının periton boşluğunda kalış süresine bağlıdır. Bos ve ark. 1.5 saat süre ile periton boşluğunda beklemiş periton diyaliz solüsyonundan elde edilen makrofajların fagositik kapasitelerinin, 8 veya 15 saat beklemiş solüsyondan elde edilen makrofajların-

kine göre dramatik olarak azaldığını göstermişlerdir. İntraperitoneal savunmada peritoneal makrofajların oksidatif metabolizmaları ve öldürme kapasiteleri de son derece önemlidir. Peritoneal makrofajların metabolik oksidatif cevapları onların bakterisidal aktivitelerini yansıtan fonksiyonlarıdır. Periton diyalizi hastalarından elde edilen peritoneal makrofajların metabolik oksidatif cevaplarının peritonit insidansındaki rolü incelenmiş ve peritonit insidansı ile peritoneal makrofajların metabolik oksidatif cevapları arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Periton diyaliz solüsyonlarının pH ve ozmolaritelerinin metabolik oksidatif cevap üzerindeki etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır. Ayrıca bu solüsyonların laktat konsantrasyonunun etkileri de incelenmiştir. Olabildiğince fizyolojik bir pH ve ozmolaritenin metabolik oksidatif cevap üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu gözlenmiş, laktat konsantrasyonundaki artışın bu tip cevabı olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir. Bakterileri öldürme açısından fizyolojik bir pH'nın önemi, periton zarının pH'sı 5.2 olan bir periton diyaliz solüsyonuna maruz kaldığı durumlara göre pH'sı 7.2 olan bir solüsyona maruz kaldığında fagositlerin bakterisidal kapasitelerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunun gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Ozmolarite bakterisidal etkinlik açısından daha az önemli gibi gözükmektedir. Birçok çalışma bakterisidal kapasitesi ile peritonit insidansı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Peritonit atağı sırasında çeşitli kemotaktik faktörlere cevap olarak kemik iliğinden ve periferik kandan periton boşluğuna periton zarı vasıtasıyla çok sayıda nötrofil geçer. Ancak, polimorfonükleer lökositlerin peritonun savunma sistemindeki rolleri hakkında pek az şey bilinmektedir. Polimorfonükleer lökositlerin peritoneal savunmadaki en önemli fonksiyonu kemotaktik stimulusların varlığında dolaşımdan periton boşluğuna göç etme kabiliyetleridir. Hem peritoneal makrofajlar, hem de mezotelyal hücreler polimorfonükleer lökositlerin periton boşluğuna göç etmelerinde rol oynamaktadır.

Lenfositlerin periton boşluğunun mikroorganizmalara karşı savunmasındaki rolü hakkında hâlâ çok az şey bilinmektedir. Daha önce de ifade edildiği gibi, sağlıklı kişilerin periton boşluğunda beyaz kürelerin sadece % 5-10'u lenfositlerden oluşmaktadır. Periton diyalizi hastalarının peritoneal drenaj sıvısındaki lenfosit oranları ise % 5'den % 77'ye kadar değişmektedir. Yani periton diyalizi hastalarının peritoneal drenaj sıvısında lenfosit oranları artmış gibi gözükmektedir. Periton diyalizi hastalarının peritoneal boşluğundan drene edilen periton diyaliz solüsyonunda periferik kana göre, anlamlı miktarda immüno-globulin oluşturmakta yetersiz kalsalar da, daha fazla B hücresi bulunmaktadır.

Mezotelyum lokal konak savunma mekanizmalarında çok önemli bir rol oynamaktadır. Periton zarı, peritoneal makrofajlar tarafından salınan sitokinlere (TNF-alfa ve IL-1) cevap olarak prostaglandinleri (PGI₂ ve PGE₂) ve sitokinleri (MCP-1, IL-1, IL-6 ve IL-8) oluşturmak suretiyle inflamasyona katkıda bulunur. Klinik peritonit olmadığı halde drene edilen periton diyaliz sıvısında nötrofillerin sayıca artışı lokal savunma mekanizmaları ile baş edilebilen bir bakteriyel kontaminasyonun işareti olabilir. Mezotelyal hücreler, bakteriler tarafından direkt olarak IL-8 (en önemli nötrofil kemoatraktanı) sekrete etmek üzere stimüle edilebilirler. Periton diyalizinin ve periton diyaliz solüsyonlarının mezotelyal hücrelerin fonksiyonu üzerindeki etkileri hakkında hâlâ pek az şey bilinmektedir. Bugüne kadar mezotelyal hücreler üzerinde periton diyaliz solüsyonlarının etkisi hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar özellikle periton diyaliz solüsyonlarının fibroblast ve mezotelyal hücre proliferasyonu üzerindeki sitotoksik etkileri üzerinde odaklanmıştır. Mezotelyal hücre fonksiyonu üzerine periton diyaliz solüsyonlarının etkisini değerlendirmek için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Bos HJ, Vlaanderen K, Van der Meulen J, De Veld J, Oe LP, Beelen RHJ: Peritoneal macrophages in shory dwell time effluent show diminished phagocytosis, *Perit Dial Int* 8: 199 (1988).
- 2- Brulez HFH, Verbrugh HA: First-line defense mechanisms in the peritoneal cavity during peritoneal dialysis, *Perit Dial Int* 15 (Suppl): S24 (1995).
- 3- Glancey GR, Cameron JS, Ogg CS: Peritoneal drainage: an important element in host defense against staphylococcal peritonitis in patients on CAPD, *Nephrol Dial Transplant* 7: 627 (1992).
- 4- Holmes CJ: Abnormalities of host defense mechanisms during peritoneal dialysis, "AR Nissenson, RN Fine (eds): *Dialysis Therapy*, 2. ed" kitabında s. 161, Hanley and Belfus Inc., Philadelphia (1993).
- 5- Keane WF, Alexander SR, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ, Huang CC, Kawaguchi Y, Piraino B, Riella M, Schaefer F, Vas S: Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 1996 update, *Perit Dial Int* 16: 557 (1996).
- 6- Piraino B: Infectious complications of peritoneal dialysis, *Perit Dial Int* 17 (Suppl 3): S15 (1997).
- 7- Saklayen MG: CAPD peritonitis. Incidence, pathogens, diagnosis, and managemet, *Med Clin N Am* 74 (4): 997 (1990).