

Antibiyotik tedavisine ek olarak oktreotid uygulanması deneysel peritonit modelinde ultrafiltrasyon yetmezliğini engelleyebilir

Octreotide in addition to antibiotic treatment may prevent ultrafiltration failure in experimental peritonitis model

Hür E¹ Ertılav M¹ Bozkurt D¹ Arda B² Sözmen E Y³ Şen S⁴ Başçı A¹ Akçiçek F⁵ Duman S⁵

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Ultrafiltrasyon (UF) yetmezliği genellikle periton diyalizi (PD) peritonitine eşlik eder. Oktreotid (OCT) birçok hücrede anti-proliferatif etki gösterir. Bu çalışmayla peritonitlerde antibiyotik tedavisine ilaveten kullanılan OCT'nin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Üremik-olmayan kırk dişi sıçan, "tedavisiz grup (Kontrol, n=12)", "peritonit grup 1.5ml E.Coli (10⁷CFU/ml)(E.Coli, n=12)", "antibiyotik grubu (AB)(E.Coli+AB, sefazolin 50mg/kg n=8)" ve "OCT grup, E.Coli+AB+50µg/kg OCT periton içine (E.Coli+AB+OCT, n=8)" olmak üzere dört gruba ayrıldı. Altı saat sonra 3.86% glukoz içeren PD solüsyonu ile bir saatlik PET yapıldı. D1/D0 glukoz, UF volümü, diyalizat hücre sayımı, diyalizat proteini ve sitokinler ölçüldü. Tüm diyalizat örneklerden bakteriyolojik kültür yapıldı.

Bulgular: E.Coli maruziyeti permeabilite artışı ile UF yetersizliğine yol açar. Antibiyotik tedavisi UF kapasitesini kısmen korur. Peritonite bağlı UF yetersizliği A.B+OCT tedavisi ile tümünden engellenmiştir. Her iki tedavi, lokal TGF β-1 üretimini inhibe ederek ve diyalizat hücre sayısını azaltarak UF yetmezliğini azaltmıştır.

Sonuç: Diyalizata OCT eklenmesi peritonit nedeniyle tetiklenen UF yetersizliğini engellemeye yardım edebilir, akut dönemde sitokinlerin aşırı ekspresyonunu ve peritonit sırasındaki hücre infiltrasyonunu inhibe ederek periton canlılığını korur. Uzun vadede periton fibrozunu azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Oktreotid, peritonit, sıçan model, ultrafiltrasyon yetersizliği.

Summary

Aim: Ultrafiltration (UF) failure is usually associated with peritoneal dialysis (PD) peritonitis. Octreotide (OCT) has antiproliferative effects on many cells. The present study aimed to investigate the effect of OCT on antibiotic treatment of peritonitis.

Material and Methods: Forty non-uremic female rats, were divided into four groups receiving no treatment (Control, n=12); a peritonitis group which received 1.5ml suspension of E.Coli (10⁷CFU/ml)(E.Coli, n=12); an antibiotic group which received 1.5ml suspension of E.Coli (10⁷CFU/ml)+antibiotic (AB, cefazoline 50 mg/kg)(E.Coli+AB, n=8) and a OCT group which received E.Coli+AB+50µg/kg OCT intraperitoneally (E.Coli+AB+OCT, n=8). After six hours, a one-hour PET was performed with 3.86% glucose PD solution; and D1/D0 glucose, UF volume, dialysate cell count, dialysate protein and cytokines were determined. A bacteriological culture was performed for all dialysates.

Yazışma Adresi: Ender HÜR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi : 13.04.2010 Kabul Tarihi : 14.06.2010

Results: *E.Coli exposure causes peritonitis with an increase in permeability leading to UF failure. Antibiotic treatment partially preserves UF capacity. Peritonitis induced UF failure which was completely prevented by AB plus OCT treatment. Both treatments led to attenuation of UF failure by inhibiting local TGF b-1 production and decreasing dialysate cell count.*

Conclusion: *In conclusion, adding OCT in dialysate, may help to prevent peritonitis induced UF failure and preserve peritoneal viability by inhibiting acute cytokines over-expression and cell infiltration during peritonitis. In the long-term, it can decrease peritoneal fibrosis.*

Key Words: *Octreotide, peritonitis, rat model, ultrafiltration failure.*

Giriş

Periton diyalizi (PD) son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) seçkin bir tedavi yöntemidir, hali hazırda dünya çapında~120000 hasta sayısı ile toplam diyaliz popülasyonunun yaklaşık %8 ile %9' unu oluşturmaktadır (1). Günümüzde PD hastalarında görülen en sık komplikasyon peritonittir. En sık hemodiyalize (HD) geçiş sebebi yine peritonittir. Ultrafiltrasyon (UF) yetmezliği peritonit atakları sırasında görülen yaygın klinik bir durumdur. Sıklığı diyalizin ilk yılında %3 iken, 6 yıllık takipte %31'e ulaşmaktadır (2-7). Patogeneizde, geçirilmiş peritonit atakları ve kullanılan diyaliz solüsyonlarının biyoyumlu olmaması rol oynamaktadır. Kullanılan solüsyonlar; düşük pH, yüksek glukoz içeriği, plastik materyaller ve glukoz yıkım ürünleri içermeleri nedeniyle risk artmaktadır. Bunun anlamı peritonda devamlı bir inflamasyonun varlığıdır (8-11). Bunun sonucu olarak uzun dönemde peritoneal fibrozis gelişmektedir.

Octreotid, bir sandostatin analogu olup, tüm büyüme faktörlerini inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda akut pankreatit, üst GİS kanamaları, karsinoid tumor, VIPoma, Zollinger-Ellison sendromu, glukagonoma, AIDS'e bağlı diyare ve akromegali tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (12-18). Bu bağlamda, mademki genel inhibitör etkili bir madde; o zaman peritonit sırasında oluşan aşırı sitokin salınımının da inhibe olması ile gelişen fonksiyonel peritoneal hasarlanmayı da önlemesi beklenebilir.

Biz de daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarda, oral kullanılan ACE inhibitörü lisinopril ve enalaprilin, angiotensin reseptör blokeri valsartanın, lipid düşürücü ajan atorvastatinin, antiinflamatuvar ajan kolşisinin ve intraperitoneal octreotid ve enalapril uygulamasının peritoneal fibrozisi geriletmediğini ve peritoneal fonksiyonlardaki bozulmayı kısmen düzelttiğini gösterdik (19-25). Yine literatürde ilk kez octreotid'in TGF β_1 'i ve VEGF'ü inhibe ettiğini de göstermiştik (25, 26). Octreotid'in peritonit sırasında gelişen geçici "ultrafiltrasyon yetmezliği" sorunu için de olumlu etkilerinin olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmanın amacı, deneysel peritonit modelinde ultrafiltrasyon yetmezliği üzerine antibiyotiklere ilaveten lokal olarak verilen octreotid'in etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Kırk üremik olmayan, 160-180 gram ağırlıklı, polikar-bonat kafeslerde 24°C sabit oda ısısında, 12 saatlik ışık ve karanlık periyotlarında, standart laboratuvar diyeti ile beslenen wistar albino dişi sıçan çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma projesi için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Grup I (Kontrol, n=12), tedavi verilmeyen, Grup II peritonit grubu (E. Coli, n=12), 1.5ml, 10^7 CFU/ml E.Coli , Grup III (antibiyotik grubu, n=8) E.Coli+AB, (sefazolin 50mg/kg İespor® 0.5 gr iv flakon I.E.Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş.) ve Grup IV (OCT grubu, n=8), E.Coli+AB+50 μ g/kg OCT (Sandostatin® 0.1 mg amp, Novartis) periton içine olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Altı saat sonunda 25 ml %3,86 glukozlu PD sıvısı (Dianeal %3,86 Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul, Türkiye) ile bir saatlik periton eşitleme testi (PET) yapıldı ve ketamin HCL anestezi (60ml/kg vücut ağırlığı) altında doğrudan kardiyak girişim ile kan örneği alınarak ötenazi yapıldı. Diyalizat örneği batın orta hat insizyonu ile kısaltılmış diyaliz kateteri aracılığı ile sızıntı yapmadan alındı. Kan ve diyalizat üre değerleri enzimatik kinetik metod (Randox Laboratories, San Francisco, A.B.D.) ile ölçülerek, D/P üre oranı hesaplandı. Net ultrafiltrasyon (UF); peritona verilen ve alınan sıvının farkı olarak hesaplandı. Diyalizat hücre sayısı 1 mm³ diyalizat hacmindeki lökosit sayısı olarak değerlendirildi. Diyalizat TGF β_1 , VEGF and IL-1 β düzeyleri ELİZA kit ile (R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN 55413 United States Of America) kitler arası değişkenlik göz önüne alınarak her dört grup aynı anda tek ELİZA plağı ile ölçüldü.

Karın ön duvarı orta hattan ve ona dik olarak sol yarından, deri hariç 1cm uzunlukta ve 3 mm kalınlıkta tam kat alındı. Periton membran örnekleri %4 formalin ile sabitlendi. Bunlar parafine gömülerek 5 mikron kalınlığında kesitler alındı, ardından hematoxylin-eosin ve Mason tricrome ile boyandı. Tüm örnekler aynı patolog tarafından hangi gruba ait oldukları bilinmeden incelemeye tabi tutuldu. Çalışma sonunda; diyalizat hücre sayımı (/mm³), UF miktarı ve paryetal peritondaki morfolojik değişiklikler incelendi.

Sonuçlar ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. İstatistiksel analizde SPSS 15.0 istatistik paket programı yardımı ile: Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı; p <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Tablo-1. Çalışmaya ait toplu sonuçlar.

	Grup I (Kontrol) N=12	Grup II (E.Coli) N=12	Grup III (E.Coli+AB), N=8	Grup IV (E.Coli+AB+OCT), N=8
WBC diyalizat, /mm ³	223±61	471±82a	367± 117	23±5b
Koloni sayısı, CFU/ml	-	562±227	110±21b	78±13b
UF, ml	7.5±0.5	4.8±0.7a	6.8±0.5	7.5±0.5b
Protein kaybı, g/L	2.3±0.2	3.6±0.4	4.7±1a	2.8±0.9
D1/D0 glukoz	0.49±0.06	0.23±0.03a	0.43±0.08b	0.40±0.02b
TGF β ₁ , pg/ml	8.8±1.3	13±2.8	3.8±2.5	1.9± 0.6a,b
VEGF, pg/ml	7±0.6	19.7±3.5a	17.2±4.5a	17±3.5a
IL-1β, pg/ml	7±0.8	7.6±0.3	9.3±0.9	9.1±1.1

p<0.05, a: Grup ve Grup I, b: Grup ve Grup II

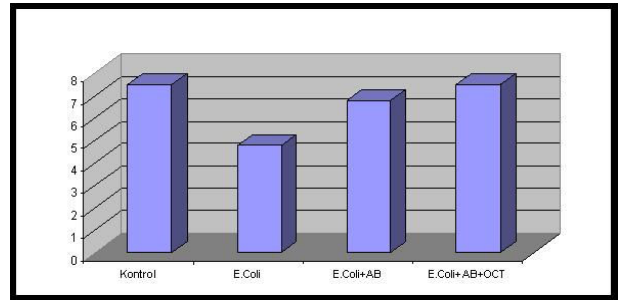
a: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında

b: Peritonit grubuyla karşılaştırıldığında

Sonuçlarımıza göre, 1.5 ml (10⁷ CFU) E.Coli süspansiyonunun sıçanlara verilmesi ile deneysel bakteriyel peritonit gelişmiştir. Periton diyaliz sıvısı kültürüne göre, Grup III (E.Coli+A.B) ve grup IV (E.Coli+A.B+OCT) grup II (E.Coli) ile karşılaştırıldığında sırasıyla; 110±21, 78±13 ve 562±227 E.Coli koloni sayısında anlamlı bir azalma vardı.

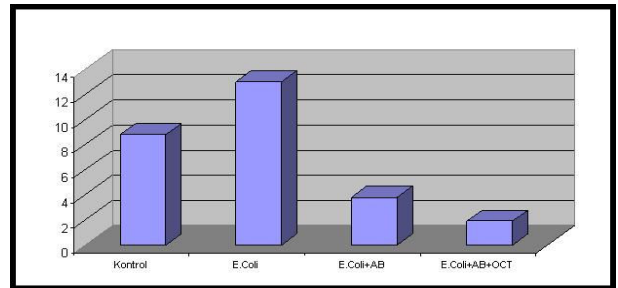
Diyalizat lökosit sayıları Grup I (Kontrol), Grup II (E.Coli), Grup III (E.Coli+A.B) ve grup IV (E.Coli+A.B+OCT) de sırasıyla 223±61, 471±82, 367±117 ve 23±5/mm³ olarak bulundu. E.Coli grubunda anlamlı olarak yüksek bulunan diyalizat lökosit sayısı, Grup IV (E.Coli+A.B+OCT) te Grup II (E.Coli) ye göre daha düşük bulundu (p < 0.05). İncelenen mikrobiyolojik örneklerde E.Coli verilen sıçanlarda kültür pozitif saptanırken, kontrol grubunun hiç birisinde kültür pozitifliği saptanmadı. Gelişen peritonit, peritoneal fonksiyonlarında bozulmayı da beraberinde getirmiştir. E.Coli grubunda peritoneal fonksiyonlardaki etkilenme kontrol grubuna göre; azalmış D₁/D₀ glukoz oranı (0.23±0.03 ve 0.49±0.06, p <0.05), artmış diyalizat protein miktarı (3.6±0.4 ve 2.3±0.2, p >0.05) ve azalmış ultrafiltrasyon kapasitesi (4.8±0.7 ve 7.5±0.5 ml, p <0.05) olarak bulunmuştur (Şekil-I). Bu bulgular Tip I ultrafiltrasyon yetmezliğini desteklemektedir.

Grup III (E.Coli+A.B) ve grup IV (E.Coli+A.B+OCT) grup II (E.Coli) ile karşılaştırıldığında sırasıyla; anlamlı olarak artmış D₁/D₀ glukoz oranı (0.43±0.08, 0.40±0.02 ve 0.23±0.03), artmış ultrafiltrasyon miktarı (6.8±0.5, 7.5±0.5 ve 4.8 ±0.7 ml, sırasıyla p>0.005 ve p<0.005) saptanmıştır.



Şekil I: Ultrafiltrasyon miktarı (ml)

*p<0.05 Kontrol: Tedavi verilmeyen grup ve E.Coli: Peritonit oluşturulan grup arasında; E.Coli: Peritonit oluşturulan grup ve E.Coli+AB+OCT: Peritonit oluşturulduktan sonra periton içine antibiyotik ve Oktreotid uygulanan grup arasında.

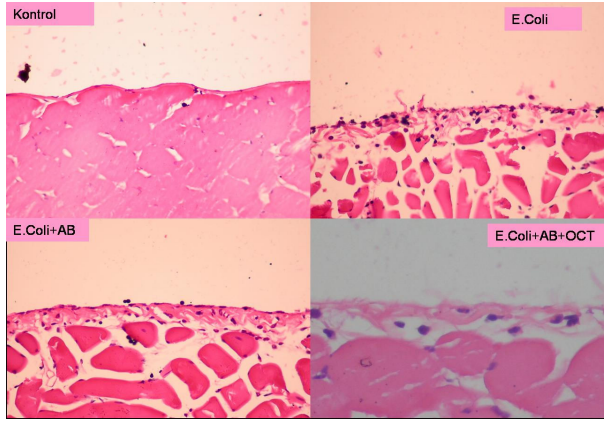


Şekil II: Diyalizat TGF β₁ (pg/ml) düzeyleri

* p<0.05 Kontrol: Tedavi verilmeyen grup ve E.Coli+AB+OCT: Peritonit oluşturulduktan sonra periton içine antibiyotik ve Oktreotid uygulanan grup arasında; E.Coli: Peritonit oluşturulan grup ve E.Coli+AB+OCT: Peritonit oluşturulduktan sonra periton içine antibiyotik ve Oktreotid uygulanan grup arasında

Diyalizat sitokin düzeylerinden TGF β₁, VEGF ve IL-1β düzeyleri Grup II (E.Coli) de kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (13±2.8, 19.7±3.5, 7.6±0.3 ve

8.8±1.3, 7±0.6, 7±0.8 pg/ml) (sadece VEGF yüksekliği istatistiki olarak anlamlıydı). Grup III (E.Coli+A.B) ve grup IV (E.Coli+A.B+OCT) grup II (E.Coli) ile karşılaştırıldığında sırasıyla TGF β_1 (3.8±2.5, 1.9±0.6 ve 13±2.8, p>0.05 ve p<0.05) (Şekil II) ve VEGF (17.2±4.5, 17±3.5 ve 19.7±3.5 p>0.05) düzeylerinde azalma saptanırken; IL-1 β düzeylerinde azalma saptanmadı. (Tablo-I). Histolojik değerlendirmede de peritonit grubunda belirgin olarak artan pariyetal periton kalınlığının E.Coli+AB+OCT grubunda normale geldiği görülmüştür (Şekil-III).



Şekil-III: Paryetal peritondaki morfolojik değişiklikler.

Kontrol: Tedavi verilmeyen grup, **E.Coli:** Peritonit oluşturulan grup, **E.Coli+AB:** Peritonit oluşturulduktan sonra periton içine antibiyotik uygulanan grup, **E.Coli+AB+OCT:** Peritonit oluşturulduktan sonra periton içine antibiyotik ve Oktreotid uygulanan grup (Hematoksilen eozin boyaması 400X büyütme)

Tartışma

PD küçük solütleri ve vücuttaki fazla suyu yavaş, sürekli, fizyolojik olarak uzaklaştırma biçimi ile stabil kan kimyası ve hidrasyon durumu sağlar. Damar erişiminin olmayışı ve HD' deki kan-membran temasının olmayışı, katabolik uyarının daha az olması, rezidü renal fonksiyonun HD hastalarına göre daha iyi korunması gibi üstün yönleri vardır.

PD hastaları HD hastalarına göre daha bağımsız olduklarından daha çok iş hayatına katılırlar (27). Aynı zamanda PD hastalarının HD hastalarına göre daha iyi transplantasyon adayı olduklarını gösteren bazı kanıtlar da mevcuttur; kimi çalışmalar PD hastalarında transplant sonrası daha düşük insidans ve daha düşük ciddiyette gecikmiş greft fonksiyonu olduğunu göstermiştir (28). Aynı zamanda transplanttan dönen hastalarda PD uygun bir renal replasman tedavisi seçeneğidir (29).

Literatürde abdominal kaynaklı enfeksiyonların en sık görülen etkeni E. coli olarak gösterildiğinden çalışmamızda aynı bakterinin patojen suşu kullanılarak Bosscha

ve arkadaşlarının tanımladığı peritonit modeli oluşturulmuştur (30).

Periton membran geçirgenliği genellikle peritonit atağı sırasında, bozulmakta ve peritoneal inflamasyon nedeniyle periton membranında hasarlanma olmaktadır. Bu da tipik olarak, azalmış D1/D0 glukoz oranı ve artmış D/P üre oranı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun klinik yansımaları ise periton diyaliz hastalarında sıkça gördüğümüz tip 1 UF yetmezliğidir. Çalışmamızda peritonit modelinde lokal olarak periton içine A.B+OCT verilmesi, oluşan bu değişiklikleri önleyerek anlamlı olarak faydalı etki göstermiştir.

Bakteriyel peritonit, peritoneal kavitede bulunan ve peritonu infiltre eden hücreler tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF-alfa, IL-6), kemokinlerin (IL-8, MCP-1) ve büyüme faktörlerinin (TGF- β_1 , Fibroblast büyüme faktörü) düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Diyalizat IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri ile artmış etkin peritoneal alan arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyalizattaki artmış IL-8 düzeyi ile diyalizattaki nötrofil sayısındaki artış paralellik göstermektedir. Benzer şekilde artmış diyalizat TGF β_1 düzeyi ile artmış makrofaj sayısının birliktelik gösterdiği saptanmıştır (31-33). Tüm bu bulgular peritonit atağı sırasında aktif olarak proinflamatuvar sitokinlerin ve sklerojenik büyüme faktörlerinin salındığını göstermektedir. Peritonit iyileştikten sonra bu sitokinlerin etkisinin ne olacağı ise bilinmemektedir.

Literatürde lipopolisakkarid enjeksiyonu ile oluşturulmuş deneysel peritonit modelinde, net ultrafiltrasyon miktarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğu gösterilmiştir (34). Bizim çalışmamız da bu sonuçları desteklemektedir.

Bazı çalışmalarda, peritonit sırasında gelişen ultrafiltrasyon yetmezliğinin, peritondaki artmış geçirgenlik durumunun, peritonit sırasındaki artmış lenfatik absorpsiyon, glukozun ozmotik gradiyentinde hızlı azalma ve inflamasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır (34-36). Bizim çalışmamızda lenfatik akım hızı ölçülmedi fakat glukoz gradiyentindeki azalma, azalmış D1/D0 glukoz oranı ile gösterilmiştir. Ayrıca diyalizat sitokin düzeylerindeki artış da olayın inflamasyon ile ilişkisini ortaya koymaktadır.

Peritoneal kavitede değişik inflamatuvar ve vasküler mediyatörler, peritonit sırasında salınmaktadır. Bazı deneysel çalışmalarda, nitrik oksit (NO) aracılıklı vasküler tonus ve permeabilite değişikliklerinin ultrafiltrasyon yetersizliğinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (37). Yine bir çalışmada, NO sentez inhibitörü olan NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) verilmesi ile peritonit sırasındaki değişikliklerin önlenildiği gösteril-

miştir (38). Bizim çalışmamızda, NO düzeyi ölçülmedi. Fakat OCT' ye bağlı yararlı etkiyi, azalmış sitokin düzeylerinin yanı sıra, diyalizat NO düzeylerinde azalma yaratarak da sağlıyor olabilir.

Polisakkarid yapıda olan Hyaluronan, ekstraselüler matriksin önemli bir bileşenidir. Yara iyileşmesinde erken dönemde önemli rol almaktadır. Diyaliz hastalarında diyalizat düzeyinin serum düzeyinden yüksek saptanması, hyaluronanın mezotel hücrelerince lokal olarak yapıldığını düşündürmektedir. Yüksek peritoneal geçirgenliği olan hasta diyalizatlarında hyaluronan düzeyleri yüksek saptanmıştır. Peritonit sırasında da anlamlı bir diyalizat hyaluronan artışı olmaktadır (39-44). Bu artışın IL-8 aracılıklı olduğu saptanmıştır (43). Diyalizata hyaluronan ilave edilmesi enfekte olan ve olmayan hayvanlarda olumlu etkiler sağlamıştır. Bu etkiyi diyalizatın osmotik gradiyentinde değişiklik yapmadan göstermektedir (45-47). Literatürde OCT' nin diyalizat hyaluronan düzeylerine etkisi konusunda bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki sonuçlara göre, belki de OCT diyalizat hyaluronan düzeylerini etkiliyor olabilir. Bu konunun araştırılması da patogenezi aydınlatmak için yararlı olacaktır.

Önceden geçirilen peritonit ataklarının uzun dönemdeki etkilerine dair literatürde yeterli veri yoktur. Fussholler ve arkadaşları peritonit öyküsü olan ve olmayan periton diyaliz hastalarının düşük molekül ağırlıklı solüt geçirgenliği arasında fark olmadığını göstermişlerdir (48). Benzer şekilde Wong ve arkadaşları da peritoneal transportaki uzun dönemdeki değişikliklerin peritonit öyküsünden bağımsız olduğunu göstermişlerdir (49). Bu iki araştırıcının aksine, Davies ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, tekrarlayan peritonit ataklarının uzun dönemde ultrafiltrasyon yetmezliği ile

sonuçlandığını göstermişlerdir (50). Bunu Selgas ve arkadaşları da desteklemiştir (51). Bizim çalışmamızda, peritonitin akut etkileri araştırılmıştır. Akut dönemdeki aşırı sitokin salınımının önlenmesinin kronik dönemde de yararlı olacağı söylenebilir.

Yapılan bir çalışmada, radyasyona bağlı intestinal fibrozis modelinde; kısa süreli OCT uygulamasının TGF β_1 ve kollajen birikimi üzerine etkileri araştırılmıştır (52). Bu çalışmada, OCT anlamlı bir şekilde doza bağımlı olarak TGF β_1 ve tip I ve tip III kollajen düzeylerini azaltmıştır. Bizim çalışmamız bu bulguları desteklemektedir.

IL 1 β , monosit makrofaj gibi tüm antijen sunan hücrelerden ateş yüksekliği iskemisi ve lipopolisakkaride maruz kalma sonrası 2. saatte tepe düzeye ulaşmakta ve genelde 4 saat içinde kandan temizlenmektedir. Bizim çalışmamızda serum yerine 6. saat diyalizat örnekleri çalışılmış olması nedeniyle IL 1 β düzeyleri düşük saptanmış olabilir (53).

Bu konuda OCT'nin klinik kullanımıyla ilgili olarak literatüre bakıldığında: Üremik olmayan bir olguda ve SAPD hastasında gelişen spontan şilöz peritonitli olgularda oktreotid tedavisi ile klinik düzelmenin olduğu gösterilmişti (54,55).

Sonuç olarak; peritonitin neden olduğu periton fonksiyon bozukluğu antibiyotiğe ilaveten lokal periton içine uygulanan Oktreotid ile azaltılabilmektedir. Burada etki mekanizması peritonit sürecinde ortaya çıkan aşırı sitokin oluşumunun engellenmesi olabilir. Akut dönemdeki bu olumlu etkiler ve özellikle ultrafiltrasyon yetersizliğinin düzelmesi peritonda kalış süresinin uzamasına katkı sağlayabilir.

Teşekkür: Yazarlar Figen Oral' a teknik yardımlarından dolayı teşekkür eder.

Kaynaklar

1. Bengt Rippe Peritoneal Dialysis: Principles, Techniques, and Adequacy . John Feehally , Jurgen Floege, Richard J. Johnson. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd edition Phiedelphia Mosby Elsevier 2010:979-980
2. Krediet RT. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. Kidney Int 55: 341-56, 1999
3. Tzamaloukas, AH. Inadequacy of dialysis and infectious complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): Diagnosis, management and prevention. AKF Nephrol 8:29, 1991.
4. Mujais S, Nolph K, Gokal R et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int. 2000;20 Suppl 4:S5-21. Review.
5. Pollock, CA, Ibels, LS, Hallett, MD. Loss of ultrafiltration in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Perit Dial Int 9:107, 1989
6. Margetts, PJ, Churchill, DN. Acquired ultrafiltration dysfunction in peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol 13:2787, 2002.
7. Stegmayr, BG. Beta-blockers may cause ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 17:541, 1997.
8. Honda K, Nitta K, Horita S, et al. Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure. Nephron 72: 171-6, 1996.
9. Rubin J, Herrera GA, Collins D. An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 18: 97-102, 1991.

10. Fracasso A, Baggio B, Ossi E, et al. Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis. *Am J Kidney Dis* 33: 105-10, 1999
11. Honda K, Nitta K, Horita S, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1541-9, 1999
12. Falconi M, Vesentini S, Bassi C. Exocrine pancreatic response to SMS 2001-995. *Ital J. Gastroenterol* vol 23:3 p:156, 1991.
13. Fort E, Sauterau D, Silvain C, et al. A randomized trial of glypressin plus transdermal nitroglycerin versus octreotide in the control of acute variceal hemorrhage. *Europ J Gastroenterol Hepatol* vol 3 suppl 1 p:25, 1991.
14. Vinciguerra L, Contillo A, Bussi R, Parente A. Efficacy of octreotide+ 5 fluorouracil therapy in one patient with carcinoid syndrome. *J Endoc Invest* vol 13, suppl 1:235, 1990.
15. Brunani A, Crespi C, De Martin M, et al. Four year treatment with a long acting somatostatin analogue in a patient with Verner-Morrison syndrome. *J Endoc Invest* vol 14:685-9, 1991.
16. Annibale B, Corleto V, Gamboni G. Efficacy of somatostatin analog (SMS 201-995) on exocrine endocrine gastric cells in Zollinger-Ellison syndrome (ZES) and antral G cell hyperfunction (AGHC). *Europ J Gastroenterol Hepatol* vol 3 suppl 1 p:34, 1991.
17. Amoric JC, Dreno B, Mourreaux P, Litoux P. Syndrome du glucagonoma. Interet de L'association dacarbazine-somatostatine. *Sem Hop. Paris* vol 67:1069-72, 1991.
18. Cello JP, Grendell JH, Basuk P Simon D, et al. Effect of octreotide on refractory AIDS-associated diarrhoea: a prospective, multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* vol 115:705-10, 1991.
19. Duman S, Şen S, Duman C, Oreopoulos D.G. Effect Of Valsartan Versus Lisinopril On Peritoneal Sclerosis In Rats. *Int J Artif Organs*. 2005 Feb;28(2):156-63 .
20. Duman S, Şen S, Sözmen E.Y, Oreopoulos D.G. Atorvastatin Improves Peritoneal Sclerosis Induced By Hypertonic Pd Solution In Rats. *Int J Artif Organs*. 2005 Feb;28(2):170-6.
21. Duman S, Gunal AI, Sen S, et al. Does enalapril prevent peritoneal fibrosis induced by hypertonic (3.86%) peritoneal dialysis solution? *Perit Dial Int*. 2001 Mar-Apr;21(2):219-24.
22. Duman S, Şen S, Duman C, et al. Improvement of peritoneal alterations induced by hipertonic PD solutions by ACE inhibitors and by AR blockers. *Nephrol Dial Transplant* 2003 vol 18,Suppl 4; s:474 (Abst).
23. Duman S, Şen S, Özkahya M, et al. Does Colchicine ameliorate peritoneal alterations induced by hypertonic pd solution? V. EUROPD European Peritoneal Dialysis Meeting, Brussel, *Peritoneal Dialysis International* vol 22:(1) s:113, 2002.
24. Duman S, Wieczorowska-Tobis K, Styszynski A, et al. Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial*. 2004;20:31-6.
25. Gunal AI, Duman S, Sen S, et al. By reducing TGF beta 1, octreotide lessens the peritoneal derangements induced by a high glucose solution. *J Nephrol* May-Jun;14(3):184-9, 2001.
26. Gunal A, Celiker H, Akpolat N, et al. By reducing production of vascular endothelial growth factor octreotide improves the peritoneal vascular alterations induced by hypertonic peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int*. May-Jun;22(3):301-6, 2002.
27. Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, et al. NECOSAD Study Group. Netherlands Cooperative Study on Adequacy of Dialysis. Changes in employment status in end-stage renal disease patients during their first year of dialysis. *Perit Dial Int*. 2001 Nov-Dec;21(6):595-601.
28. Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB, Adams PL. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jan;10(1):154-9.
29. Duman S, Aşçi G, Töz H, et al. Patients with failed renal transplant may be suitable for peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(2):249-52.
30. Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Gooszen AW, et al. A standardised and reproducible model of intraabdominal infection and abscess formation in rats. *Eur J Surg*. 2000 Dec;166(12):963-7.
31. Zemel D, Krediet RT, Koomen GCM, et al. Interleukin-8 during peritonitis in patients treated with CAPD; an in vivo model of acute inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 9: 169-174, 1994.
32. Tekstra J, Visser CE, Tuk CW, et al: Identification of the major chemokines that regulate cell influxes in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 2379-2384, 1996.
33. Lai KN, Lai KB, Lam CW, et al: Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 35: 644-652, 2000.
34. Wang T, Cheng HH, Heimbürger O, et al: Effect of peritonitis on peritoneal transport characteristics: Glucose solution versus polyglucose solution. *Kidney Int* 57: 1704-1712, 2000.
35. Rodela H, Yuan ZY, Hay JB, et al: Reduced lymphatic drainage of dialysate from the peritoneal cavity during acute peritonitis in sheep. *Perit Dial Int* 16: 163-171, 1996.
36. Carlsson O, Rippe B: Peritoneal lymphatic absorption and solute exchange during zymosan-induced peritonitis in the rat. *Am J Physiol* 277: H1107-H1112, 1999.
37. Breborowicz A, Wieczorowska-Tobis K, Korybalska K, et al. The effect of a nitric oxide inhibitor (L-NAME) on peritoneal transport during dialysis in rats. *Perit Dial Int* 18: 188-192, 1998.
38. Zemel D, Koomen GCM, Hart AAM, et al. Relationship of TNF α , interleukin-6 and prostaglandins to peritoneal permeability for macromolecules during longitudinal follow-up of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 122: 686-696, 1993.
39. Davies M, Stylianou E, Yung S, et al. Proteoglycans of CAPD-dialysate fluid and mesothelium. *Contr Nephrol* 85: 134-141, 1990.
40. Lipkin GW, Forbes MA, Cooper EH, Turney JH: Hyaluronic acid metabolism and its clinical significance in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 8: 357-360, 1993.

41. Yung S, Coles GA, Williams JD, Davies M: The source and possible significance of hyaluronan in the peritoneal cavity. *Kidney Int* 46: 527-533, 1994.
42. Pannekeet MM, Zemel D, Koomen GCM, et al. Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and stable CAPD. *Perit Dial Int* 15: 217-225, 1995.
43. Yung S, Coles GA, Davies M: IL-1 β , a major stimulator of hyaluronan synthesis in vivo of human peritoneal mesothelial cells: Relevance to peritonitis in CAPD. *Kidney Int* 50: 1337-1343, 1996.
44. Lai KN, Szeto CC, Lai KB, et al. Increased production of hyaluronan by peritoneal cells and its significance in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 33: 318-324, 1999 .
45. Wang T, Cheng H, Heimburger O, et al. Hyaluronan prevents the decreased net ultrafiltration caused by increased peritoneal dialysate fill volume. *Kidney Int* 53: 496-502, 1998.
46. Polubinska A, Pawlaczyk K, Kuzlan-Pawlaczyk M, et al: Dialysis solution containing hyaluronan: Effect on peritoneal permeability and inflammation in rats. *Kidney Int* 57: 1182-1189, 2000.
47. Breborowicz A, Polubinska A, Moberly J, et al. Hyaluronan modifies inflammatory response and peritoneal permeability during peritonitis in rats. *Am J Kidney Dis* 37: 594-600, 2001.
48. Fussboller A, zur Nieden S, Grabensee B, Plum J: Peritoneal fluid and solute transport: influence of treatment time, peritoneal dialysis modality, and peritonitis incidence. *J Am Soc Nephrol* 13: 1055-1060, 2002.
49. Wong TY, Szeto CC, Lai KB, et al. Longitudinal study of peritoneal membrane function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: Relationship with peritonitis and fibrosing factors. *Perit Dial Int* 20: 679-685, 2000.
50. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russel GI: Longitudinal changes in peritoneal kinetics: The effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 498-506, 1996.
51. Selgas R, Fernandez-Reyes M-J, Bosque E, et al. 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* 23: 64-73, 1994.
52. Wang J, Zheng H, Hauer-Jensen M. Influence of Short-Term Octreotide Administration on Chronic Tissue Injury, Transforming Growth Factor beta (TGF-beta) Overexpression, and Collagen Accumulation in Irradiated Rat Intestine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Apr;297(1):35-42.
53. Chowdhury Y, Cahalon L, Lahav M, et al. Somatostatin through its specific receptor inhibits spontaneous and TNF-alpha- and bacteria-induced IL-8 and IL-1 beta secretion from intestinal epithelial cells. *J Immunol.* 2000 Sep 15;165(6):2955-61.
54. Mishin I, Ghidirim G, Vozian M. Acute spontaneous chylous peritonitis: report of a case. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010 Sep;19(3):333-5.
55. Lee PH, Lin CL, Lai PC, Yang CW. Octreotide therapy for chylous ascites in a chronic dialysis patient. *Nephrology (Carlton).* 2005 Aug;10(4):344-7.