

KRONİK PERİTON DİYALİZİ PROGRAMINDAKİ ÇOCUKLARDA DÜŞÜK KALSİYUMLU DİYALİZ SIVILARININ PERİTONİT ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF LOW-CALCIUM DIALYSIS SOLUTIONS ON PERITONITIS RATE IN CHILDREN UNDERGOING CHRONIC PERITONEAL DIALYSIS

Önder YAVAŞCAN, Orhan Deniz KARA, Hakan ERDOĞAN,
Yahya AYDIN, Murat KANGİN, Nejat AKSU

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, Çocuk Nefrolojisi Bölümü, İzmir

ÖZET

Kronik periton diyalizi (KrPD) programındaki çocuklarda renal osteodistrofi (ROD) tedavisinde kullanılan düşük kalsiyumlu diyaliz solüsyonları (DCa_{1.25}) ile standart diyaliz solüsyonlarına (DCa_{1.75}) oranla daha fazla peritonit görüldüğü bildirilmektedir. Bu çalışmada, DCa_{1.25} ve DCa_{1.75} kullanılan KrPD programındaki çocuklarda peritonit oranları değerlendirilmek istenmiştir.

Çalışma, KrPD programında izlenen 27'si kız, 26'sı erkek toplam 53 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların yaş dağılımları 3 ile 22 yaş arasında olup, yaş ortalaması 12.62±5.34 yıldır. Bu hastaların 38'ine ortalama 23.81±16.81 ay süreyle DCa_{1.25} ile 15'ine ise ortalama 23.12±11.01 ay süreyle DCa_{1.75} ile KrPD uygulanmıştır. DCa_{1.25} grubundaki hastalarda bu tedavi öncesinde ortalama 23.33±15.22 ay süreyle DCa_{1.75} kullanılmıştır. İzlem süresi toplam 1563 hasta ayı olup, DCa_{1.25} grubunda 658 hasta ayı, DCa_{1.75} grubunda 170 hasta ayıdır. Bu süre DCa_{1.25} 25'e geçmeden önce DCa_{1.75} ile izlenen hasta grubunda 488 hasta ayıdır. Toplam 71 peritonit atağı saptanan 53 hastadan 39'unda 1 veya daha fazla peritonit gözlenirken, 14 hastada ise hiç peritonit görülmemiştir. Tüm hastalarda peritonit oranı 22.01 hasta ayında 1 atak olup, DCa_{1.25} grubunda 22.6 hasta ayında 1 atak ($p>0.05$), DCa_{1.75} grubunda 18.31 hasta ayında 1 ataktır ($p<0.05$). Bu oran DCa_{1.25}'lu grubun bu tedavi ile izlemine geçmeden önceki DCa_{1.75} ile izlem süresinde ise 29.1 hasta ayında 1 ataktır ($p<0.05$).

Sonuç olarak, DCa_{1.25} ile KrPD uygulanan çocuklarda DCa_{1.75}'e göre daha sık peritonit görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Düşük Ca⁺⁺ içerikli periton diyaliz solüsyonu, peritonit, çocukluk çağı.

SUMMARY

It has been reported that low calcium-dialysate (LCD; ionized calcium concentration 1.25 mmol/L) is associated with a higher peritonitis rate than traditional dialysate (TD; ionized calcium concentration 1.75 mmol/L). The aim of this study was to compare the frequency of peritonitis in children undergoing chronic peritoneal dialysis (PD) with LCD and TD.

The study included a total of 53 children (27 girls, 26 boys), 38 patients treated by TD (19 girls, 19 boys) and 15 by LCD (8 girls, 7 boys), aged 3 to 22 years (average 12.62±5.34 years). The mean duration on TD and LCD was 23.81±16.81 months (3 to 72 months) and 23.12±11.01 months (6 to 36 months), respectively. The LCD group were previously treated by TD with a mean duration of 23.33±15.22 months (17 to 36 months). The results are expressed as mean values ± SD and statistical evaluation was made by student's t-test.

The total observation period was 1563 pt-mos (170 pt-mos on LCD; 488 pt-mos on TD period of LCD; 658 pt-mos on TD) and the overall incidence of peritonitis was one episode (ep) /22.01 pt-mos (1/18.31 pt-mos on LCD; 1/29.1 pt-mos on TD period of LCD; 1/22.6 pt-mos on TD). Of these 53 patients, 14 had no peritonitis episodes, 39 patients had one or more episodes of peritonitis (total: 71 episodes). LCD was associated with a higher incidence of peritonitis than TD ($p<0.05$).

In conclusion, patients on LCD have significantly higher peritonitis rate than TD patients.

Key words: Low Ca⁺⁺-dialysis solution, peritonitis, childhood.

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en önemli sorunlarından birisi de renal osteodistrofi (ROD)(1). Hiperfosfateminin kontrol altına alınmadığı kronik periton diyalizindeki(KrPD) hastalarda, düşük kalsiyumlu (1.25 mmol/L) diyaliz sıvılarının kullanımının daha yüksek doz kalsiyum tuzlarının kullanımına izin verebildiği ve serum biyokimyası ile kemik histolojisi üzerine olumlu etkileri olduğu üzerinde durulmaktadır (1-4). Parietal ve visseral peritonun enflamasyonu olan peritonit ise KrPD'nin en önemli komplikasyonudur. Son yıllarda, teknik gelişmeler sayesinde enfeksiyon oranı azalmışsa da, çocuklarda erişkinlere kıyasla daha fazla peritonit görülmektedir(5). Ancak KrPD programındaki olgularda, ROD tedavisinde kullanılan düşük kalsiyumlu diyaliz solüsyonları(DCa_{1.25}) ile, standart diyaliz solüsyonlarına (DCa_{1.75}) oranla, daha fazla peritonit görüldüğü bildirilmektedir(6,7,8). Bu çalışmada, ROD'un kontrolü amacıyla DCa_{1.25} kullanılan hastalarla, DCa_{1.75} kullanılan KrPD programındaki çocuklardaki peritonit oranları karşılaştırılarak, DCa_{1.25}'in peritonit riski üzerine etkisi değerlendirilmek istenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Ocak 2000-Nisan 2003 tarihleri arasında SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, Çocuk Nefrolojisi Bölümü, Periton Diyalizi Merkezinde, SDBY nedeniyle KrPD programında izlenen 53 (27 kız, 26 erkek) çocuk hasta üzerinde yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 12.62±5.34 yıl olup, yaş dağılımları 3 ile 22 yaş arasında değişmektedir.

Peritonit tanısı; 1:karın ağrısı, ateş, karında duyarlılık, 2: Bulanık periton sıvısı veya periton sıvısında >100/mm³ lökosit (>%50 PNL) görülmesi, 3: Peritoneal sıvının kültüründe üreme saptanması özelliklerinden en az ikisinin bulunmasıyla konmuştur (5). Peritonit görülme oranı ise "Bir enfeksiyon atağı/Hasta ayı" ve "atak sayısı/yıl" olarak belirlenmiştir.

Peritonit şüphesi olan olgulardan alınan periton sıvısı örneklerinde hücre sayımı Nageotte kamara ile "hücre sayısı/mm³" olarak değerlendirilmiştir. Örnekler daha sonra kanlı agar, Eosin Metilen Blue(EMB), çukulata agar, saboroud dekstroz agar besiyerleri ve BACTEC'e ekim yapılmıştır. Kanlı agar, EMB ve çukulata ağarda 2 gün, BACTEC'de 1 hafta, saboroud dekstroz agar'da etüv ve oda ısısında olmak üzere toplam 4 hafta bekletilen örnekler de son olarak identifikasyon ve antibiyogram işlemleri uygulanmıştır. Besi yerlerine ekim sonrası kalan materyal santrifüj sonrası metilen mavisi ve gram boya ile direkt boyanıp tekrar değerlendirilmiştir.

Çalışma grubu 4 ayrı kategoride değerlendirilmiştir; Grup 1: Tüm hastalar (n=53). Grup 2: DCa_{1.25} kullanılan olgular (n=15). Grup 3: Grup 2'nin DCa_{1.25} ile tedaviye geçmeden önceki DCa_{1.75} i^{te} diyaliz

yaptıkları dönem (n=15). Grup 4: Sadece DCa_{1.75} kullanılan olgular (n=38).

İstatistiksel analiz student's t-testi ile değerlendirilmiş ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

BULGULAR

Çalışma, KrPD programında izlenen 27'si kız, 26'sı erkek toplam 53 hasta üzerinde yapılmıştır. Olguların tüm özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Hastaların yaş dağılımları 3 ile 22 yaş arasında olup, yaş ortalaması 12.62±5.34 yıldır(Grup 1). Bu hastaların 38'ine ortalama 23.81±16.81 ay süreyle DCa_{1.75}(Grup 4) ile, 15'ine ise ortalama 23.12±11.01 ay süreyle DCa_{1.25} (Grup 2) ile KrPD uygulanmıştır. DCa_{1.25} grubundaki hastalara bu tedavi öncesinde ortalama 23.33±15.22 ay süreyle DCa_{1.75} kullanılmıştır(Grup 3). İzlem süresi Grup I'de 1563 hasta ayı olup, Grup 4'de(DCa_{1.75} grubunda) 658 hasta ayı, Grup 2'de(DCa_{1.25} grubunda) 170 hasta ayıdır. Bu süre Grup 3'de (DCa_{1.25} e geçmeden önce DCa_{1.75} ile izlenen hasta grubunda) 488 hasta ayıdır. Toplam(Grup 1) 71 peritonit atağı saptanan 53 hastadan 39'unda 1 veya daha fazla peritonit gözlenirken, 14 hastada ise hiç peritonit görülmemiştir. Hiç peritonit atağı görülmeyen olguların 5'i Grup 2'de yer almaktadır. Grup I'de peritonit oranı 22.01 hasta ayında 1 atak olup, Grup 4'de 22.6 hasta ayında 1 atak, Grup 2'de 18.31 hasta ayında 1 ataktır. Bu oran Grup 3'de ise 29.1 hasta ayında 1 ataktır. Grup 2'deki hastaların peritonit oranları hem "peritonit atağı/hasta ayı" hem de "atak sayısı/yıl" olarak değerlendirildiğinde diğer 3 gruptaki hastaların peritonit oranlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bir başka deyişle DCa_{1.25} ile KrPD diyalizi yapan çocuklarda peritonit sıklığındaki bu artış Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0.05), Grup 1 ve 4'e göre ise istatistiksel anlamlı bir farklılık sapanmamıştır(p>0.05).

Toplam 71 peritonit atağının 47'sinde (%66) etken mikroorganizma üretilenmemiştir. Saptanan mikroorganizmalar ve gruplara göre dağılımı ise Tablo H'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Parietal ve visseral peritonun enflamasyonu olan peritonit, KrPD'nin en önemli komplikasyonudur. Kronik periton diyalizinde sunulan yeni sistemler sayesinde görülme sıklığı giderek düşmekle birlikte, halen KrPD programının en önemli sorunu olmaya devam etmektedir. Zira günümüzde KrPD'de hastaneye en sık başvuru sebebinin peritonit olduğu ve bu diyaliz yönteminin sonlandırılmasında primer sorumlu olduğu bildirilmektedir(9).

Düşük kalsiyumlu (1.25 mmol/L) diyaliz sıvıları KrPD hastalarında daha yüksek doz kalsiyum tuzlarının kullanımına izin verdiği, hiperkalsemi ve risklerinden koruduğu alüminyuma olan gerekliliği

Tablo I: Çalışma grubunun değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Hasta sayısı	53	15	15	38
Kız	27	8	8	19
Erkek	26	7	7	19
Yaş ortalaması (yıl)	12.62±5.34	14.06±5.63	12±5.49	11.18±5.05
Ort. İzlem süresi (ay)	30.24*20.25	23.12±11.01	23.33±15.22	23.81±16.81
İzlem süresi (ay)	1563	170	488	658
Peritonit sayısı	71	19	17	29
Peritonit oranı (1 enf. atağı/hasta ayı)	22.01	18.31*	29.1**	22.6
Peritonit oranı (atak sayısı/yıl)	0.54	0.65*	0.41**	0.53

* Grup 1 ve 4'e kıyasla p>0.05

** Grup 2'ye kıyasla p<0.05

Tablo II: Tüm gruplarda peritonit etkenleri.

Etken	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Enterobakter	7	3	2	3
Pseudomonas	5	1	1	3
E. coli	4	1		2
Staph, aerus	4	2	1	1
Staph, epidermidis	2			2
Klebsiella	2	2	1	
Üreme yok	47	10	10	18
Toplam	71	19	17	29

azalttığı ve serum biyokimyası ile kemik histolojisi üzerine olumlu etkileri olduğu için günümüzde klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (1-4). Teorik olarak diyaliz sıvısı içeriğinin kalsiyum miktarını azaltmak çekici bir avantaj gibi görünmektedir. Ancak son yıllarda SDBY'nin en önemli sorunlarından biri olan ROD'un korunmasında ve tedavisinde yeni ufuklar açtığı belirtilen Ca⁺⁺ içeriği düşük periton diyaliz sıvılarının KrPD uygulayan olgularda peritonit oranlarını arttırdığı da bildirilmektedir(6,7,8).

Periton boşluğunda, kronik periton diyalizi uygulaması süresince aktivitesini azalarak koruyan bir immünolojik savunma sistemi bulunmaktadır(9-11). Yapılan in vitro çalışmalarda Ca⁺⁺ içeriği düşük periton

diyaliz sıvılarının, bu savunma sisteminin önemli bir bileşeni olan peritoneal makrofajların fonksiyonlarının, makrofaj içi Ca⁺⁺ düzeylerindeki düşme ve bakteri öldürme yeteneğinin azalmasına bağlı olarak bozulmasına neden olduğu belirtilmektedir(6,7,8). Nitekim Ca⁺⁺ tüm hücrelerde olduğu gibi makrofajlarda da ikincil haberci görevini üstlenmektedir(11). Ancak peritoneal makrofaj fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediği konusu henüz açıklık kazanmamıştır(8,12,13). Fijter ve ark.ları(12) ile Kiefer ve ark.ları(13) düşük Ca⁺⁺ içerikli sıvıların peritoneal makrofaj fonksiyonlarını azaltmadığını göstermişlerdir. Öte yandan Carozzi ve ark.ları(8) ise diyaliz içeriğindeki Ca⁺⁺ konsantrasyonu düşüğe peritoneal makrofajların sitoplazmik Ca⁺⁺ içeriğinde,

superoxide miktarlarında, leukotrien B4 salgılamaya yeteneğinde ve bakteriyel öldürme kapasitesinde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan klinik çalışmalarda ise kalsiyum içeriği düşük periton diyaliz sıvılarının peritonit üzerine etkisi olmadığını bildiren yayınların yanında(6,12-16), peritonit oranlarının standart diyaliz solüsyonlarına göre daha yüksek olduğunu belirten(6,7,14,16) çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak bu konuda çocuk hastalarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Carozzi ve ark.ları(7) in vitro çalışmalarına dayanarak erişkinlerde yaptıkları bir başka çalışmada peritonit oranlarını $DCa_{1.25}$ ile diyaliz yapan grupta $DCa_{1.75}$ ile diyaliz yapan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek bulmuşlardır. Stein ve ark.ları(14) ile Hutchison ve ark.ları(16) ise $DCa_{1.25}$ ile diyaliz tedavisi altındaki hastalarında saptadıkları yüksek peritonit oranının daha çok bireysel risklerden kaynaklandığını belirtmektedirler. Ayrıca sık peritonit atağı geçirmekle periton sıvısındaki Ca^{++} düzeyi arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını belirten yayınlar da bulunmaktadır (15). Öte yandan $DCa_{1.75}$ ile izlendikten sonra $DCa_{1.25}$ ile diyaliz tedavisine devam eden aynı grup hastaların daha sık peritonit atağı geçirdikleri de bildirilmektedir (6).

Her ne kadar çocuklarda bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte, gerek invitro, gerekse klinik çalışmalarda bu konunun tam olarak netleşmediği göze çarpmaktadır. Çalışmamızda ise KrPD programındaki çocuklarda tüm hasta grubunda peritonit oranı 22.5 hasta ayında 1 atak, 1 hasta yılında ise 0.54 atak olarak hesaplanmıştır. Ancak $DCa_{1.25}$ ile diyaliz tedavisi alan grupta(Grup 2) Grup 1 ve 4'e yani tüm hasta grubu ve sadece $DCa_{1.75}$ ile tedavi gören hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazla($p>0.05$), Grup 3'e kıyasla ise istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha sık($p<0.05$) peritonit atağı saptanmıştır(Tablo I). Diğer bir deyişle $DCa_{1.25}$ ile diyaliz tedavisi döneminde hastalar, $DCa_{1.75}$ ile tedavi edildikleri dönemlerine ve diğer $DCa_{1.75}$ ile tedavi gören hasta grubuna göre daha sık peritonit atağı geçirmişlerdir.

$DCa_{1.25}$ ile KrPD programında olan hastalarda özellikle Staf. Epidermidis peritonitlerinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir(ö). Bizim serimizde etken mikroorganizmanın saptanma oranının çok düşük olması nedeniyle peritonit etkenlerine yönelik bir yorum yapmak mümkün olmamakla birlikte peritonit nedenleri içinde klasik bilgilerin aksine gram negatif mikroorganizmaların üstünlüğü dikkat çekici bulunmuştur(Tablo II).

Sonuç olarak, SDBY nedeniyle KrPD programında izlenen çocuklarda düşük Ca^{++} içerikli diyaliz solüsyonlarının kullanılması, bu renal replasman tedavi seçeneğinin en önemli komplikasyonu olan peritonit riskini arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Norris KC. Toward a new treatment paradigm for hyperphosphatemia in chronic renal disease. *Dialysis and Transplantation* 1998; 27: 161-11 A.
2. Carozzi S, Grazia M, Santoni O, Pietrucci A. Low and high turnover bone disease in CAPD: Effect of low Ca^{++} peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 1993;13 Suppl 2:473-475.
3. Hutchinson AJ, Beer J, Noonan K, Cunningham: Reduced calcium dialysate in CAPD patients: efficacy and limitations. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:23-2.
4. Hutchinson AJ, Gokal R. Towards tailored dialysis fluids in CAPD. *Perit Dial Int* 1992; 2: 199-203.
5. Vas S. Microbiologic aspects of chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1983; 23: 83-92.
6. Piraino B, Bernardini J, Holley JL, Perlmutter JA. Increased risk of Staphylococcus epidermidis peritonitis in patients on dialysate containing 1.25 mmol/L calcium. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 371-374.
7. Carozzi S, Nasini MG, Schelotto C et al. Peritoneal dialysis fluid (PDF) Ca^{++} and 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ modulate peritoneal macrophage (PMO) antimicrobial activity in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990;6:110-113.
8. Carozzi S, Nasini MG, Schelotto C, et al. Ca^{++} and 1,25(OH) $_2$ D $_3$ enhance peritoneal macrophage (PMPhi) antimicrobial functions in CAPD. *Adv Perit Dial* 1989;5:103-110.
9. Brunier G. Peritonitis in patients on peritoneal dialysis: a review of pathophysiology and treatment. *ANNA J* 1995; 22: 575-584.
10. Holley JL, Bernardini J, Piraino B. Polimicrobial peritonitis in patients on continuous peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 162-166.
11. Holmes CJ. Peritoneal host defense mechanisms in peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1994; 48: 58-70.
12. de Fijter CW, Oe LP, Heezius EC, Donker AJ et al. Low-calcium peritoneal dialysis fluid should not impact peritonitis rates in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;27:409-415.
13. Kiefer T, Schenk U, Hubel E et al. In vitro effects of low-calcium peritoneal dialysis solutions on peritoneal macrophage functions. *Am J Kidney Dis* 1995;25:751-760.
14. Stein A, Baker F, Moorhouse J, Walls J. Peritonitis rate: traditional versus low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 632-633.
15. Suga H, Honda H, Naganuma S, et al. A low Ca^{++} level in effluent as a risk factor for the peritonitis in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 102-105.
16. Hutchison AJ, Turner K, Gokal R. Effect of long-term therapy with 1.25 mmol/L calcium peritoneal dialysis fluid on the incidence of peritonitis in CAPD. *Perit Dial Int* 1992; 12: 321-323.