

Deneysel Peritonit Modelinde Oktreotid Ultrafiltrasyon Yetmezliğini Engelleyebilir

Octreotide May Prevent Ultrafiltration Failure in Experimental Peritonitis Model

ÖZ

AMAÇ: Ultrafiltrasyon (UF) yetersizliği periton diyalizi peritonitinde sık rastlanan bir komplikasyondur. Oktreotid (OCT)' in birçok hücre üzerinde antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız, bakteriyel peritonitin neden olduğu periton değişiklikleri üzerine sistemik veya bölgesel olarak uygulanan OCT' nin etkilerini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Kırk iki tane üremik olmayan 160-180 gr ağırlığında dişi sıçan; Tedavi verilmeyen grup (Kontrol, n=12), Peritonit grubu (E.coli, n=12) 1,5 ml E. coli suspansiyonu (10^7 CFU/ml), Tedavi grupları 1,5 ml E. coli suspansiyonu (10^7 CFU/ml)+ 50mcg/kg OCT periton içine (Bölgesel OCT, n=10) ve deri altına (Sistemik OCT, n=8) uygulanmak suretiyle dört gruba ayrıldı. Altı saat sonunda, %3,86 glukoz içeren PD solusyonu ile bir saatlik periton eşitleme testi yapıldı. D1/D0 glukoz, UF hacmi, diyalizat hücre sayısı, diyalizat protein, TGF- β_1 , VEGF ve IL- β düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: E. coli maruziyeti bakteriyel peritonite yol açarak periton geçirgenliğini artırıp glukoz gradiyentinde azalma ve UF yetmezliğine neden oldu. Periton içine uygulanan OCT bölgesel TGF- β_1 inhibisyonu ile UF yetmezliğini azaltmıştır. Bölgesel ve sistemik olarak uygulanan OCT diyalizat hücre sayısını azaltmış ve UF' yi korumuştur.

SONUÇ: Bölgesel ve sistemik olarak uygulanan OCT peritonit sırasında diyalizat hücre sayısını azaltarak, periton boşluğuna hücre infiltrasyonunu inhibe etmek suretiyle UF kapasitesini ve periton canlılığını korumaya yardım ediyor olabilir. Uzun dönemde peritoneal fibrozisi azaltabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Oktreotid, Peritonit, Sıçan modeli, Ultrafiltrasyon yetersizliği

ABSTRACT

OBJECTIVE: Ultrafiltration (UF) failure is a frequent complication of peritoneal dialysis peritonitis. Octreotide (OCT) has antiproliferative effects on many cells. The present study aimed to investigate the effect of OCT (administered locally or systemically) on peritoneal alterations induced by bacterial peritonitis.

MATERIAL and METHODS: Forty-two non-uremic female rats, weighing 160-180 g, were divided into four groups receiving no treatment (Control, n=12), peritonitis group (received 1.5 ml suspension of E. coli (10^7 CFU/ml) (E.coli, n=12)), and two treatment groups that received E.coli + 50 mcg/kg OCT (local OCT, n=10) intraperitoneally (IP) and (systemic OCT, n=8) subcutaneously. After six hours, a one-hour PET was performed with 20 ml 3.86% PD solution; the D1/D0 glucose, UF volume, dialysate cell count, dialysate protein, TGF- β_1 , VEGF and IL- β levels were determined.

RESULTS: Exposure to E. coli causes bacterial peritonitis with increase in peritoneal permeability leading to rapid dissipation of the glucose gradient and UF failure. IP administration of OCT led to attenuation of UF failure by inhibiting local TGF- β_1 production. Both local and systemic administration of OCT decreased dialysate cell count and maintained UF.

CONCLUSION: Local or systemic OCT administration may help to preserve peritoneal viability and UF capacity by inhibiting cell infiltration to the peritoneal cavity and decreasing dialysate cell count during peritonitis. In the long-term, it can decrease peritoneal fibrosis.

KEY WORDS: Octreotide, Peritonitis, Rat model, Ultrafiltration failure

Ender HÜR¹

Devrim BOZKURT¹

Savaş SİPAHİ¹

Muhittin ERTİLAV¹

Bilgin ARDA²

Can DUMAN³

Sait ŞEN⁴

Ali BAŞÇI¹

Fehmi AKÇİÇEK⁵

Soner DUMAN⁵

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

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

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

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

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

Geliş Tarihi : 02.11.2010

Kabul Tarihi : 23.11.2010

Yazışma Adresi:

Ender HÜR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı,

İzmir, Türkiye

Gsm : 0 532 246 24 87

E-posta : hurender@hotmail.com

GİRİŞ

Periton diyalizi son dönem böbrek yetmezliğinde seçkin tedavi yöntemlerinden birisidir. Ancak bu hastalarda uzun dönemde geçirilen peritonitler ve kullanılan solüsyonların zararlı etkileri nedeniyle peritoneal fibrozis gelişmekte ve bu da diyaliz yetersizliği ile sonuçlanmaktadır. Ultrafiltrasyon yetmezliği, periton diyaliz yetersizliğindeki en önemli neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Sıklığı diyalizin ilk yılında %3 iken, 6 yıllık takipte %31'e ulaşmaktadır (1-6). Patogenezi, 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 biyoyumlu olmamaktadır. Bunun anlamı peritonda devamlı bir inflamasyonun varlığıdır (7-10). Bunun sonucu olarak uzun dönemde peritoneal fibrozis gelişmektedir.

Periton diyalizi hastalarında, peritonit sık görülen bir komplikasyondur. Periton diyalizi hastaları yılda ortalama olarak 1500 değişim yapmaktadırlar. Teknolojideki ilerlemeler sonrası, peritonit sıklığı 0,33-0,50 /hasta yılı oranına gerilemekle birlikte (2-3 yılda bir peritonit atağı) hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (11).

Peritonit sırasında ultrafiltrasyon yetmezliği gelişmekte ve hastalar geçici bir süre de olsa hemodiyalize transfer olmaktadır (12). Bunun anlamı hastaya damar yolu ile venöz kateter takılması demektir. Bu da peritonit nedeniyle enfeksiyonu olan hastada ikinci bir enfeksiyon kaynağı yaratmak demektir. Eğer biz peritonit sırasında oluşan bu sorunu tedavi edebilirsek hastalar bu sorunlara maruz kalmayacaktır. Ayrıca peritonit sırasında oluşan peritoneal harabiyet önlenebilir ise bu uzun vadede peritoneal fibrozisi önleyecektir. Bu da periton diyalizindeki en sık sonlandırma nedeni olan ultrafiltrasyon yetmezliğinin sıklığını azaltacaktır.

Periton diyalizinin sonlandırılmasına neden olan ikinci neden ise geçirilmiş peritonit ataklarıdır. Peritonit atakları ile peritoneal membran zarar görmekte ve ultrafiltrasyon yetmezliği

ile sonuçlanmaktadır (12-14). Olayın patogenezi büyüme faktörlerinin arttığı ve fibrozis oluşumunda önemli rol aldıkları belirtilmektedir. Bu büyüme faktörleri içerisinde transforming büyüme faktörü (TGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) önemli yer tutmaktadır (15-19). Peritoneal yüzeydeki proteoglikanların periton fonksiyonları üzerinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Peritonit sırasında membran yapısındaki lubrikan maddeler (proteoglikanlar) azalmaktadır. Bu olay da peritoneal fonksiyonların bozulmasına katkıda bulunmaktadır.

Oktreotid (OCT), bir sandostatin analogu olup, tüm büyüme faktörlerini inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda akut pankreatit, üst GIS kanamaları, karsinoid tumor, VIPoma, Zollinger-Ellison sendromu, glukagonoma, AIDS'e bağlı diyare ve akromegali tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (20-26). Bu bağlamda, genel inhibitör etkili bir madde olduğundan peritonit sırasında oluşan aşırı sitokin salınımının da inhibe olması ile gelişen fonksiyonel peritoneal hasarlanmayı da önlemesi beklenebilir.

Günümüzdeki bu konudaki mevcut araştırmalar, peritonit sıklığını azaltmaya ve peritona daha az zararlı olan diyaliz solüsyonları üretmeye ve uzun vadede peritoneal fibrozisin önlenmesine yönelik tedaviler geliştirmeye yöneliktir. Bu konuda literatürde değişik ilaçlar (immünsüpresifler, tamoksifen, vs.) denenmektedir (27-30).

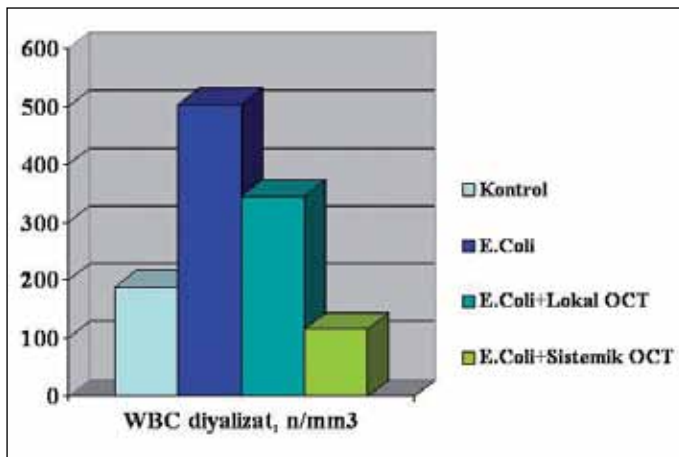
Biz de daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarda, oral kullanılan (bire ACE inhibitörü olan) lisinopril ve enalaprilin, bir angiotensin reseptör blokörü olan valsartanın, bir lipid düşürücü ajan olan atorvastatinin, bir antiinflamatuvar ajan olan kolşisin ve intraperitoneal oktreotid ve enalapril uygulamasının peritoneal fibrozisi geriletmediğini ve peritoneal fonksiyonlardaki bozulmayı kısmen düzelttiğini gösterdik (31-37). Yine literatürde ilk kez oktreotid'in TGF β_1 'i ve VEGF'ü inhibe ettiğini de göstermiştik (37, 38). OCT'in peritonit sırasında gelişen geçici "ultrafiltrasyon yetmezliği" sorunu için de olumlu etkilerinin olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmanın amacı, deneysel peritonit modelinde ultrafiltrasyon yetmezliği üzerine sistemik veya bölgesel olarak verilen oktreotid'in etkilerini araştırmaktır.

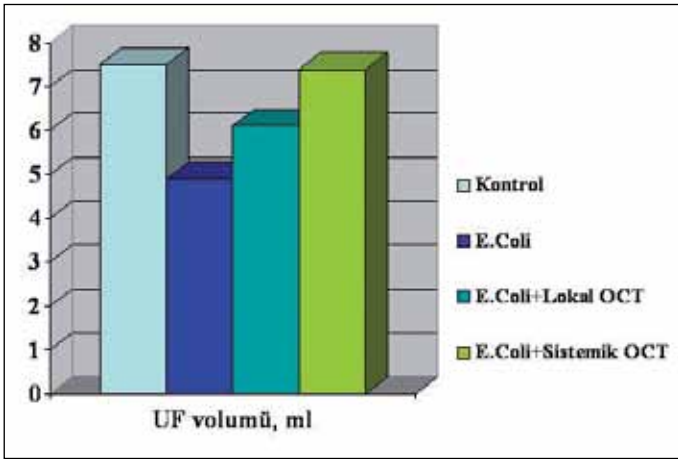
GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kırk iki üremik olmayan, 160-180 gram ağırlıklı, polikarbonat 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.

Tedavi verilmeyen grup (Kontrol, n=12), Peritonit grubu (E. coli, n=12) 1.5 ml E. coli suspansiyonu (10^7 CFU/ml), Tedavi grupları 1.5 ml E. coli suspansiyonu (10^7 CFU/ml)+ 50mcg/kg OCT (Sandostatin® 0.1 mg amp, Novartis) periton içine (Bölgesel OCT, n=10) ve deri altına (Sistemik OCT, n=8) uygulanan grup olarak ayrıldı.



Şekil 1: Diyalizat lökosit sayısı.



Şekil 2: Ultrafiltrasyon miktarı.

Altı saat sonunda 25 ml %3,86 PD sıvısı (Dianeal %3,86 Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul, Türkiye) ile bir saatlik periton eşitleme testi (PET) yapıldı ve ketamin HCL anestezi (60 ml/kg vücut ağırlığı) altında doğrudan kardiyak girişim ile kan örneği alınarak sakrifiye edildi. 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 Roche cobas hemogram cihazıyla değerlendirildi. Diyalizat TGF β₁, VEGF ve IL-1 β düzeyleri ELİSA kiti (R&D Systems, Inc. Minneapolis, MN 55413 AB.D.) ile tüm gruplar aynı gen tek plate ile ölçüldü.

Karın ön duvarı orta hattan ve ona dik olarak sol yarıdan, 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 hematoksilen-eosin ve Mason trikrom ile boyandı. Tüm örnekler aynı patolog tarafından hangi gruba ait oldukları bilinmeden incelemeye tabi tutuldu. Çalışma sonunda; diyalizat üresinin plazma üresine oranı (D/P), diyalizat hücre sayımı (/mm³), ultrafiltrasyon miktarı ve paryetal peritondaki morfolojik değişiklikler incelendi.

Sonuçlar ortalama ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. İstatistiksel analizde SPSS 15.0 istatistik paket programı yardımı ile: ANOVA, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı; p <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Sonuçlarımıza göre, 1,5 ml (10⁷ CFU) E.coli süspansiyonunun sıçanlara verilmesi ile deneysel bakteriyel peritonit gelişmiştir. Diyalizat lökosit sayıları Kontrol, Peritonit, bölgesel OCT ve sistemik OCT grubunda sırasıyla 188±54, 504±82, 346±88 ve 115±41 olarak bulundu. Peritonit grubunda anlamlı olarak yüksek bulunan diyalizat lökosit sayısı, sistemik OCT grubunda peritonit ve bölgesel OCT gruplarına 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. Peritonit 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 D/P üre oranı (0,40±0,06 ve 0,35±0,06, p >0,05), artmış diyalizat protein miktarı (3,6±0,4 ve 2,2±0,3, p <0,05) ve azalmış ultrafiltrasyon kapasitesi (4,7±0,7 ve 7,5±0,5, p <0,05) bulunmuştur. Bu bulgular Tip I ultrafiltrasyon yetmezliğini desteklemektedir.

Bölgesel ve sistemik OCT grubunun her ikisi de peritonit grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla; artmış D₁/D₀ glukoz oranı (0,38±0,08, 0,35±0,02 ve 0,23±0,03, p <0,05), düşük D/P üre oranı (0,36±0,06, 0,32±0,02 ve 0,40±0,06, p >0,05) ve artmış ultrafiltrasyon miktarı (6,1±0,9, 7,4±0,7 ve 4,7±0,7 ml, p >0,05) saptanmıştır. Diyalizat sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında; TGF β₁, VEGF ve IL-1 beta düzeyleri peritonit grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bölgesel OCT grubunda ise peritonit grubunda artmış bulunan bu sitokinlerden TGF β₁ ve VEGF düzeylerinde azalma saptanırken; IL-1 β düzeylerinde azalma saptanmamıştır. Sistemik OCT grubunda ise sitokinlerin değişmediği görülmüştür (Tablo I).

TARTIŞMA

Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) son evre böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanan ve hemodiyalize karşı avantajları nedeniyle giderek yaygınlaşan bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte peritonit, SAPD hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli komplikasyon

Tablo I: Diyalizat sitokin düzeyleri.

	Kontrol, n=12	E.coli, n=12	E.coli+bölgesel OCT n=10	E.coli+sistemik OCT n=8
TGF β ₁ , pg/ml	8,8 ± 1,3	13 ± 2,8	8,5 ± 2,7	16 ± 10
VEGF, pg/ml	7 ± 0,6	19,7 ± 3,5a	18,7 ± 4,2a	26 ± 6a
IL-1 β, pg/ml	7 ± 0,8	7,6 ± 0,3	9,4 ± 1,3	29 ± 12

a grup ve kontrol, b grup ve E. coli, c grup ve bölgesel OCT. p<0,05

olarak günümüzde de önemini korumaktadır (39). Literatürde abdominal kaynaklı enfeksiyonların en sık görülen etkeni *E. coli* olarak gösterildiğinden çalışmamızda aynı bakterinin patojen suşu kullanılarak Bosscha ve ark.nın tanımladığı peritonit modeli oluşturulmuştur (40).

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 yansıması ise periton diyaliz hastalarında sıkça gördüğümüz tip 1 UF yetmezliğidir. Çalışmamızda, OCT'nin sistemik olarak cilt altına veya bölgesel olarak periton içine verilmesi, oluşan bu değişiklikleri kısmen önleyerek yararlı etki göstermiştir.

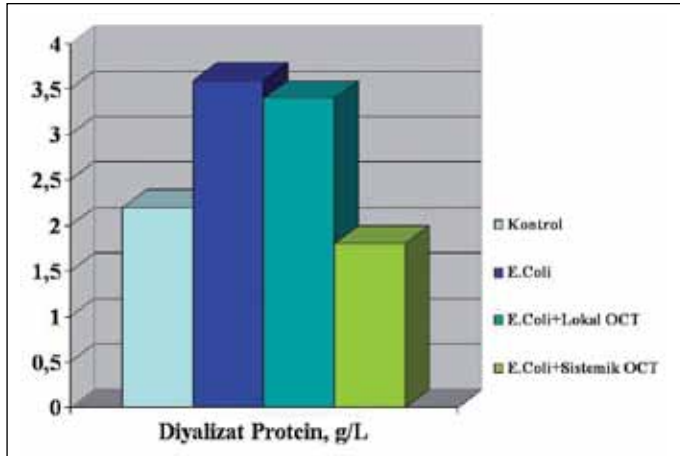
Bakteriyel peritonit, peritoneal kavitede bulunan ve peritonu infiltre eden hücreler tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF-alfa, IL-6), kemokinlerin (IL-8, MCP-1) ve büyüme faktörlerinin (TGF- β_1 , Fibroblast büyüme faktörü) düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Diyalizat IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri ile artmış etkin peritoneal alan arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyalizattaki artmış IL-8 düzeyi ile

diyalizattaki nötrofil sayındaki artış paralellik göstermektedir. Benzer şekilde artmış diyalizat TGF β_1 düzeyi ile artmış makrofaj sayısının birliktelik gösterdiği saptanmıştır(41-43). 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.

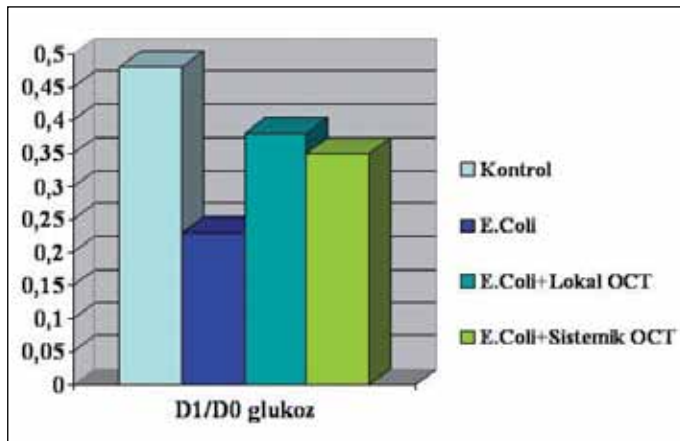
Literatürde lipopolisakarid enjeksiyonu ile oluşturulmuş deneysel peritonit modelinde, net ultrafiltrasyon miktarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğu gösterilmiştir (44). Bizim çalışmamız da bu sonuçları desteklemektedir.

Bazı çalışmalarda, peritonit sırasında gelişen ultrafiltrasyon yetmezliğinin, peritondaki artmış geçirgenlik durumunun, peritonit sırasındaki artmış lenfatik absorpsiyon, glukozun osmotik gradiyentinde hızlı azalma ve inflamasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır (44-46). Bizim çalışmamız da 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.

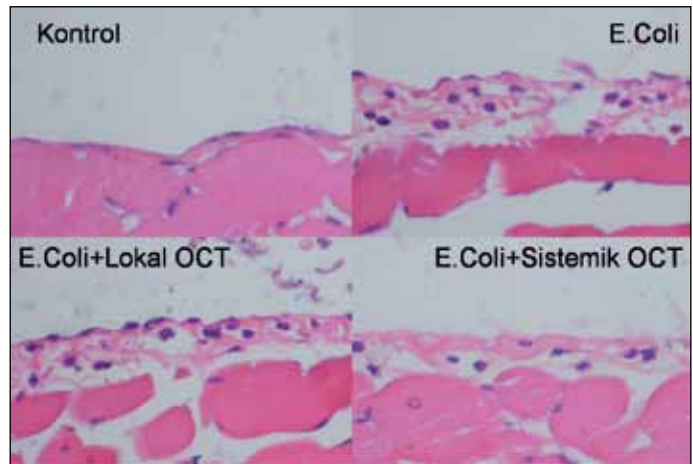
Peritoneal kavitede değişik inflamatuvar ve vasküler mediyatörler, peritonit sırasında salınmaktadır. Bazı deneysel çalışmalarda, nitrik oksit (NO) aracılıklı vasküler tonus ve permeabilite değişikliklerinin ultrafiltrasyon yetersizliğinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (47). Yine bir çalışmada, NO sentez inhibitörü olan NG-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) verilmesi ile peritonit sırasındaki değişikliklerin önlenildiği gösterilmiştir (48). Bizim çalışmamızda, NO düzeyi ölçülmedi fakat OCT'ye bağlı yararlı etki azalmış sitokin düzeylerinin yanı sıra, diyalizat NO düzeylerinde azalma yaratarak da sağlanıyor olabilir.



Şekil 3: Diyalizat protein kaybı.



Şekil 4: Diyalizat glukozu.



Şekil 5: Paryetal peritondaki morfolojik değişiklikler: Kontrol: Tedavi verilmeyen grup, E. coli: Peritonit oluşturulan grup, Bölgesel E. coli: Peritonit oluşturulduktan sonra periton içine OCT uygulanan grup, Sistemik E. coli: Peritonit oluşturulduktan sonra deri altına OCT uygulanan grup (Hematoksilen eozin boyaması 400X büyütme).

Peritonit atağı sırasında, vazodilatatör prostaglandinlerin (prostaglandin E₂ (PGE₂) ve 6-keto-PGF₁) düzeyi 10 kata kadar yükselmekte iken vazokonstriktör prostaglandinler (Tromboksan 2 (TxB₂) ancak 5 kat yükselmektedir (15,50). Klinik ve deneysel çalışmalarda, intraperitoneal indometazin verilmesi diyalizat prostaglandin düzeylerini azaltmıştır. Fakat sağladığı yarar konusu tartışmalıdır (49,50).

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 bölgesel olarak yapıldığını düşündürmektedir. Yüksek peritoneal geçirgenliği olan hasta diyalizatlarında hyaluronan düzeyleri yüksek saptanmıştır. Peritonit sırasında da anlamlı bir diyalizat hyaluronan artışı olmaktadır (51-56). Bu artışın IL-8 aracılıklı olduğu saptanmıştır (55). Diyalizata hyaluronan ilave edilmesi enfekte olan ve olmayan hayvanlarda olumlu etkiler sağlamıştır. Bu etkiyi diyalizatın osmotik gradiyentinde değişiklik yapmadan göstermektedir (57-59). 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. Fussholter ve ark. peritonit öyküsü olan ve olmayan periton diyaliz hastalarının düşük molekül ağırlıklı solüt geçirgenliği arasında fark olmadığını göstermişlerdir (60). Benzer şekilde Wong ve ark. da peritonel transporttaki uzun dönemdeki değişikliklerin peritonit öyküsünden bağımsız olduğunu göstermişlerdir (61). Bu iki araştırmacının aksine, Davies ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, tekrarlayan peritonit ataklarının uzun dönemde ultrafiltrasyon yetmezliği ile sonuçlandığını göstermişlerdir (62). Bunu Selgas ve ark. da desteklemiştir (63). Bizim çalışmamızda, peritonitin akut etkileri araştırılmıştır. Akut dönemdeki aşırı sitokin salınımının önlenmesinin kronik dönemde de yararlı olacağı söylenebilir.

İki farklı deneysel modelde OCT'nin akut ve kronik uygulamasının karaciğer fibrozisi üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, OCT'nin akut ve kronik uygulanması ile hepatik fibrozisin önlenildiği bildirilmiştir. OCT bu etkisini hyaluronat ve hidroksprolin düzeylerini azaltarak göstermiştir (64). Bu çalışmada sitokin düzeyleri çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda baktığımız TGF β₁ ve VEGF' in azaltılması bu çalışmadaki olumlu etkileri kısmen açıklayabilir.

Başka bir çalışmada, radyasyona bağlı intestinal fibrozis modelinde; kısa süreli OCT uygulamasının TGF β₁ ve kollajen birikimi üzerine etkileri araştırılmıştır (65). Bu çalışmada, OCT anlamlı bir şekilde doza bağımlı olarak TGF β₁ ve tip I ve tip III kollajen düzeylerini azaltmıştır. Bizim çalışmamızda yalnız

bölgesel OCT uygulanan grupta TGF β₁ azalması, sistemik OCT verilen grupta ilacın sitokin inhibisyonu yapabilecek doku düzeylerine ulaşamadığını düşündürmektedir.

Bu konuda OCT'nin klinik kullanımıyla ilgili olarak literatüre bakıldığında üremik olmayan bir olguda ve SAPD hastasında gelişen spontan şilöz peritonitli olgularda OCT tedavisi ile klinik düzelmenin olduğu gösterilmiştir (66-67).

Sonuç olarak, peritonitin neden olduğu periton fonksiyon bozukluğu bölgesel olarak periton içine veya sistemik olarak cilt altına uygulanan OCT 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.

KAYNAKLAR

1. Krediet RT: The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 341-356
2. Tzamaloukas AH: Inadequacy of dialysis and infectious complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): Diagnosis, management and prevention. *AKF Nephrol* 1991; 8:29
3. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, Kawaguchi Y, Kawanishi H, Korbet S, Krediet R, Lindholm B, Oreopoulos D, Rippe B, Selgas R: 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
4. Pollock CA, Ibels LS, Hallett MD: Loss of ultrafiltration in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1989; 9: 107
5. Margets PJ, Churchill DN: Acquired ultrafiltration dysfunction in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2787
6. Stegmayr BG: Beta-blockers may cause ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1997; 17: 541
7. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H: Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure. *Nephron* 1996; 72: 171-176
8. Rubin J, Herrera GA, Collins D: An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 97-102
9. Fracasso A, Baggio B, Ossi E, Prete DD, Bonfante L, Bazzato G, Gambaro G: Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 105-110
10. 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; 14: 1541-1549

11. Krediet RT, Zuyderhoudt FM Krediet R, Mujais S: Use of icodextrin in high transport ultrafiltration failure. *Kidney Int* 2002; (81): S53-61
12. Boeschoten EW, Arisz L: Alterations in the peritoneal transport of water and solutes during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 43-52
13. Douma CE, de Waart DR, Struijk DG, Krediet RT: Are phospholipase A2 and nitric oxide involved in the alterations in peritoneal transport during CAPD peritonitis? *J Lab Clin Med* 1998; 132: 329-340
14. 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; 48: 866-875
15. Chaimovitz C: Peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 1226-1240
16. Dobbie JW: Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12: 14-27
17. Border WA, Noble NA: TGF β in kidney fibrosis: A target for gene therapy. *Kidney Int* 1997; 51: 1388-1396
18. Peters H, Border WA, Noble NA: Targeting TGF β overexpression in renal disease: Maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int* 1998;54: 1570-1580
19. Duman S: The renin-angiotensin system and peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004; 24(1): 5-9
20. Falconi M, Vesentini S, Bassi C: Exocrine pancreatic response to SMS 2001-995. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 3 p: 156
21. Fort E, Sauterau D, Silvain C, Ingrand P, Pillegand B, Beauchant M: A randomized trial of glypressin plus transdermal nitroglycerin versus octreotide in the control of acute variceal hemorrhage. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1991; vol 3 suppl 1: 25
22. Vinciguerra L, Contillo A, Bussci R, Parente A: Efficacy of octreotide+ 5 fluorouracil therapy in one patient with carcinoid syndrome. *J Endoc Invest* 1990; vol 13, suppl 1: 235
23. Brunani A, Crespi C, De Martin M, Dubini A, Piolini M, Cavagnini F: Four year treatment with a long acting somatostatin analogue in a patient with Verner-Morrison syndrome. *J Endoc Invest* 1991; 14: 685-689
24. 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* 1991; vol 3 suppl 1:34
25. Amoric JC, Dreno B, Mourreaux P, Litoux P: Syndrome du glucagonoma. *Interet de L'association dacarbazine-somatostatine. Sem Hop Paris* 1991; 67: 1069-1072
26. Cello JP, Grendell JH, Basuk P, Simon D, Weiss L, Wittner M, Rood RP, Wilcox CM, Forsmark CE, Read AE: Effect of octreotide on refractory AIDS-associated diarrhoea: A prospective, multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 705-710
27. Martins LS, Rodrigues AS, Cabrita AN, Guimaraes S: Sclerosing encapsulating peritonitis: A case successfully treated with immunosuppression. *Perit Dial Int* 1999; 19: 478
28. Mori Y, Matsuo S, Sutoh H, Toriyama T, Kawahara H, Hotta N: A case of a dialysis patient with sclerosing peritonitis successfully treated with corticosteroid therapy alone. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 275
29. Allaria PM, Giangrande A, Gandini E, Pisoni IB: Continuous ambulatory peritoneal dialysis and sclerosing encapsulating peritonitis: Tamoxifen as a new therapeutic agent? *J Nephrol* 1999; 12(6):395-397
30. Duman S, Şen S, Duman C, Arda B, Töz H, Ok E, Akçiçek F, Başçı A: The effects of tamoxifen and cyclosporine on dialysate cytokine profile in hypertonic PD solution induced rats. *Nephrol Dial Transplant* 2003; vol 18,Suppl 4; 776 (Abst)
31. Duman S, Şen S, Duman C, Oreopoulos D.G: Effect of valsartan versus lisinopril on peritoneal Sclerosis In Rats. *Int J Artif Organs* 2005; 28(2): 156-163
32. Duman S, Şen S, Sözmen E.Y, Oreopoulos DG: Atorvastatin improves peritoneal sclerosis induced by hypertonic Pd solution in rats. *Int J Artif Organs* 2005; 28(2): 170-176
33. 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; 21(2): 219-224
34. Duman S, Şen S, Duman C, Aşçı G, Basci A, Akcicek F: 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)
35. Duman S, Şen S, Özkahya M, Başçı A, Akçiçek F: Does Colchicine ameliorate peritoneal alterations induced by hypertonic pd solution? V. EUROPD European Peritoneal Dialysis Meeting, Brussel, Peritoneal Dialysis International 2002; 22(1): 113
36. Duman S, Wieczorowska-Tobis K, Styszynski A, Kwiatkowska B, Breborowicz A, Oreopoulos DG: Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 31-36
37. Gunal AI, Duman S, Sen S, Unsal A, Terzioglu E, Akcicek F, Basci A: By reducing TGF beta 1, octreotide lessens the peritoneal derangements induced by a high glucose solution. *J Nephrol* 2001; 14(3): 184-189
38. Gunal A, Celiker H, Akpolat N, Ustundag B, Duman S, Akcicek F: By reducing production of vascular endothelial growth factor octreotide improves the peritoneal vascular alterations induced by hypertonic peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2002; 22(3): 301-306
39. Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis. (3rd edi). Columbia: Springer, 2009; 15-16
40. Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Gooszen AW, van Duijvenbode-Beumer H, Visser MR, Verweij WR, Akkermans LM: A standardised and reproducible model of intraabdominal infection and abscess formation in rats. *Eur J Surg* 2000; 166(12): 963-967
41. Zemel D, Krediet RT, Koomen GCM, Kortekaas WM, Geertzen HG, ten Berge RJ: Interleukin-8 during peritonitis in patients treated with CAPD; an in vivo model of acute inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 169-174

42. Tekstra J, Visser CE, Tuk CW Brouwer-Steenbergen JJ, Burger CW, Krediet RT, Beelen RH: Identification of the major chemokines that regulate cell influxes in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2379-2384
43. Lai KN, Lai KB, Lam CW, Chan TM, Li FK, Leung JC: Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 644-652
44. Wang T, Cheng HH, Heimbürger O, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B: Effect of peritonitis on peritoneal transport characteristics: Glucose solution versus polyglucose solution. *Kidney Int* 2000; 57: 1704-1712
45. Rodela H, Yuan ZY, Hay JB, Oreopoulos DG, Johnston MG : Reduced lymphatic drainage of dialysate from the peritoneal cavity during acute peritonitis in sheep. *Perit Dial Int* 1996; 16: 163-171
46. Carlsson O, Rippe B: Peritoneal lymphatic absorption and solute exchange during zymosan-induced peritonitis in the rat. *Am J Physiol* 1999; 277: H1107-H1112
47. Breborowicz A, Wiecezowska-Tobis K, Korybalska K, Polubinska A, Radkowski M, Oreopoulos DG: The effect of a nitric oxide inhibitor (L-NAME) on peritoneal transport during dialysis in rats. *Perit Dial Int* 1998; 18: 188-192
48. Zemel D, Koomen GCM, Hart AAM, ten Berge IJ, Struijk DG, Krediet RT: Relationship of TNF, interleukin-6 and prostaglandins to peritoneal permeability for macromolecules during longitudinal follow-up of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 686-696
49. Zemel D, Struijk DG, Dinkla C, Stolk LM, ten Berge IJ, Krediet RT: Effects of intraperitoneal cyclooxygenase inhibition on inflammatory mediators in dialysate and peritoneal membrane characteristics during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 204-215
50. Peng H, Cheung AK, Reimer LG, Kamerath CD, Leypoldt JK: Effect of indomethacin on peritoneal protein loss in a rabbit model of peritonitis. *Kidney Int* 2001; 59: 44-51
51. Davies M, Stylianou E, Yung S, Thomas GJ, Coles GA, Williams JD: Proteoglycans of CAPD-dialysate fluid and mesothelium. *Contr Nephrol* 1990; 85: 134-141
52. 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* 1993; 8: 357-360
53. Yung S, Coles GA, Williams JD, Davies M: The source and possible significance of hyaluronan in the peritoneal cavity. *Kidney Int* 1994; 46: 527-533
54. Pannekeet MM, Zemel D, Koomen GCM, Struijk DG, Krediet RT: Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and stable CAPD. *Perit Dial Int* 1995; 15: 217-225
55. Yung S, Coles GA, Davies M: IL-1, a major stimulator of hyaluronan synthesis in vivo of human peritoneal mesothelial cells: Relevance to peritonitis in CAPD. *Kidney Int* 1996; 50: 1337-1343
56. Lai KN, Szeto CC, Lai KB, Lam CW, Chan DT, Leung JC: Increased production of hyaluronan by peritoneal cells and its significance in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 318-324
57. Wang T, Cheng H, Heimbürger O, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B: Hyaluronan prevents the decreased net ultrafiltration caused by increased peritoneal dialysate fill volume. *Kidney Int* 1998; 53: 496-502
58. Polubinska A, Pawlaczyk K, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wiecezowska-Tobis K, Chen C, Moberly JB, Martis L, Breborowicz A, Oreopoulos DG: Dialysis solution containing hyaluronan: Effect on peritoneal permeability and inflammation in rats. *Kidney Int* 2000; 57:1182-1189
59. Breborowicz A, Polubinska A, Moberly J, Ogle K, Martis L, Oreopoulos D: Hyaluronan modifies inflammatory response and peritoneal permeability during peritonitis in rats. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 594-600
60. Fusssholler 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* 2002; 13: 1055-1060
61. Wong TY, Szeto CC, Lai KB, Lam CW, Lai KN, Li PK: Longitudinal study of peritoneal membrane function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: Relationship with peritonitis and fibrosing factors. *Perit Dial Int* 2000; 20: 679-685
62. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russel GI: Longitudinal changes in peritoneal kinetics: The effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498-506
63. Selgas R, Fernandez-Reyes M-J, 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; 23: 64-73
64. Fort J, Oberti F, Pilette C, Veal N, Gallois Y, Douay O, Rousselet MC, Rosenbaum J, Cales P: Antifibrotic and hemodynamic effects of the early and chronic administration of octreotide in two models of liver fibrosis in rats. *Hepatology* 1998; 28(6): 1525-1531
65. 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; 297(1): 35-42
66. Mishin I, Ghidirim G, Vozian M: Acute spontaneous chylous peritonitis: Report of a case. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19(3): 333-335
67. Lee PH, Lin CL, Lai PC, Yang CW: Octreotide therapy for chylous ascites in a chronic dialysis patient. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10(4): 344-347