

17473

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

**CAPD SIRASINDA GELİŞEN
PERİTONİT ETKENLERİNİN BELİRLENMESİ
VE
SİPROFLOKSASİN VE SEFTRİAKSON
TEDAVİSİ SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

**T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi**

Dr. G. Dilek ARMAN

Ankara, 1991

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA.....	56
ÖZET.....	62
KAYNAKLAR.....	64

GİRİŞ

Sürekli ayaktan periton diyalizi (Continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD) kronik böbrek yetmezliği tedavisinde hemodiyaliz programlarına alternatif olarak dünyada yaygın şekilde uygulanmaktadır. CAPD sırasında gelişen periton atakları tedavinin maliyetini ve başarısını etkileyen başlıca etkindir.

Peritonit, sıklıkla hastanın cilt ve nazofarinks florasında bulunan mikroorganizmalardan kaynaklanır. Rutin bakteriyolojik yöntemlerle etkenin izolasyonunda %16-27 oranında başarısızlık söz konusudur. Bu nedenle izolasyon oranını arttırabilecek değişik bakteriyolojik yöntemlerin kullanılması gerekli olabilir.

Gelişen peritonitin tedavisinde ise i.v. veya i.p. sefalosporinler, vankomisin ve aminoglikozidlerin kombinasyonları pek çok merkez tarafından tercih edilir. Diğer taraftan kinolon türevi antibiyotiklerin de oral yoldan alındığında, periton diyaliz sıvısında yeterli düzeylere ulaştığı saptanmıştır.

Ülkemizde CAPD bir çok merkezde uygulanmakla birlikte, hastalarda gelişen peritonitin bakteriyolojisi ve tedavide kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetiği ile ilgili çalışmalar son derece sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı, CAPD ile tedavi sırasında gelişen peritonit etkenlerini, flora ile ilişkisini ve antibiyotik duyarlılığını belirlemek; bir florokinolon olan siprofloksasinin hastalarda klinik ve bakteriyolojik yanıtını değerlendirmek ve tedavi sırasında periton sıvısına geçen düzeylerini tespit etmektir.

GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliği böbreklerin ultrafiltrasyon kapasitesinin tamamı ile ortadan kalkması sonucu giderek artan toksik madde birikimi olarak tanımlanabilir. Toksik maddelerin cilt ve intestinal mukoza yolu ile uzaklaştırılmasına yönelik girişimlerin başarısızlıkla sonuçlanmasından sonra 1940'lı yıllarda periton boşluğunu diyaliz amacı ile kullanmaya yönelik araştırmalar başlamıştır. Başlangıçta uygulanan kısa süreli periton diyalizi tedavilerine ek olarak 1968'de Tenchoff kateteri geliştirildikten sonra aralıklı periton diyalizi de uygulamaya girilmiştir (1,2). 1976'da Papovich ve Moncrief tarafından sürekli ayaktan periton diyalizinin (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: CAPD) tanımlanmasından iki yıl sonra hemodiyaliz programlarına alternatif olarak kullanıma girmiş ve giderek yaygınlaşmıştır (3).

Periton Boşluğu ve Periton Sıvısı:

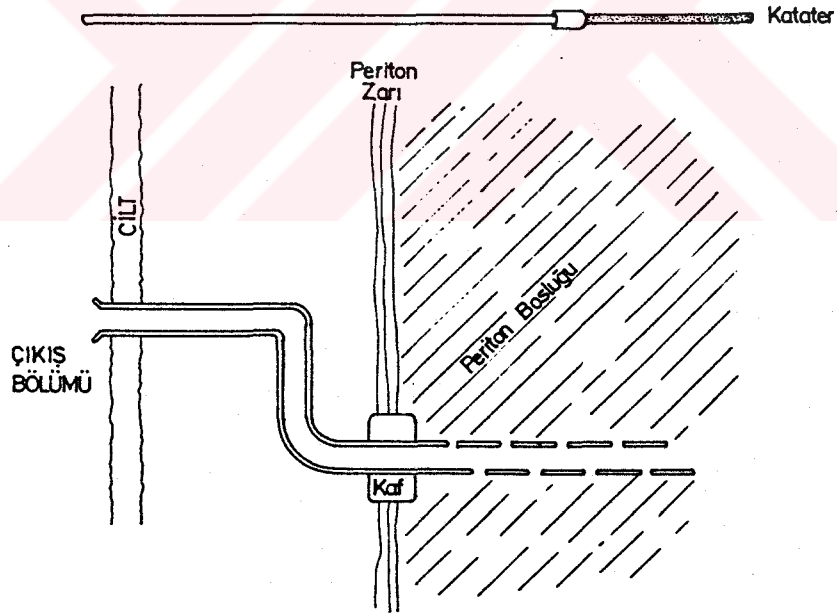
Karın duvarının iç yüzünü kaplayan tek katlı, yassı poligonal hücrelerden oluşmuş periton zarı, karın içindeki organların üzerine atlayıp onları kaplayarak periton boşluğunu oluşturur. Yaklaşık cilt yüzeyi kadar alana sahip periton zarının hemen altında kan ve lenf damarları ve sinir son uçları bulunur. Zarın geçirgenliğini yüksektir ve iki yönlü sıvı geçişi hızlıdır.

Normal bireyde boşluk içinde az miktarda bulunan seröz sıvı, organların birbiri üzerinden kayarak hareketini sağlar. Sarı renkte, berrak görünümündedir ve çoğu mononükleer hücre ve deskuame olmuş seroza hücrelerinin oluşturduğu az sayıda ($<300/\text{mm}^3$) hücre içerir. Dansite (<1016) ve protein içeriği ($<3 \text{ gr/dl}$) düşük olup lipitten zengindir (4).

Serum onkotik basıncı ile portal ven ve lenfatiklerdeki hidrostatik basınç sıvı hareketlerinin hızını ve yönünü belirleyen ana faktörlerdir. Bir diğer faktör de konsantrasyon gradientidir ve periton diyalizi sırasındaki çözünür madde transportunun ana mekanizmasını ve klinik uygulamanın prensibini oluşturur (3,4).

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ (CONTINUOUS AMBULATORY PERİTONEAL DİALYSIS-CAPD)

Yöntemde peritona yerleştirilen Tenchoff kateteri ile(Şekil-1) her biri 1.5-2 litre hacminde ve hızlı ultrafiltrasyonu önleyip stabil hızla diyaliz devamını sağlamak üzere hipertonic glukoz eklenmiş, vakumlu kollabe olabilen torbalar içindeki diyaliz solusyonları, periton boşluğuna verilir. Hasta sıvıyı kateter aracılığı ile peritona bağlayıp dört veya altı saat sonraki değişime dek günlük yaşamına devam edebilir (2).



Şekil-1: Technoff kateter yerleşiminin şeması (5).

CAPD'nin avantajları arasında herhangi bir yerde uygulanabilirliği ve hemodiyaliz için olduğu gibi vasküler girişim, heparinizasyon gerekliliği olmaması sayılabilir. Ayrıca küçük hacimde sıvı verilerek düşük hız ile toksik maddelerin uzaklaştırılması sonucu yavaş ancak kalıcı, değişken olmayan, normale yakın kan biyokimyasal düzeyleri sağlanır (6).

Dezavantajları arasında protein kaybı, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve obeziteye neden olması sayılabilir. Ancak ilk uygulandığı yıllardan beri tedavinin başarı oranını etkileyen ve gelişen teknik ve tedavilere rağmen halen önemini koruyan ana sorun kateter infeksiyonları ve peritonittir (4).

Kateter İnfeksiyonları:

CAPD'nin başarısız olduğu vakaların %6'sında neden kateter lümeni veya çıkış kısmı (exit site) infeksiyonudur (7). Diyalizin geçici ya da kalıcı olarak sonlandırıldığı vakaların %56'sında ise kateter infeksiyonlarına eşlik eden peritonit sorumludur. Özellikle CAPD'ye başlanan ilk yıllarda tekrarlayan peritonit sonucu bu oran yüksektir (8).

Lümen içi infeksiyonlar, kateter ucunun temas sonucu kontaminasyonu ya da kateter bağlantılarındaki kopukluklar sonucu bakterinin kateter lümenine girmesi ile oluşur (1). Uygulanan kateter, cilt ile tam bir birleşme yapmadığından kateter çıkış kısmı bölgesi de bakteri kolonizasyonu için çok uygundur. Kural olmamakla birlikte sıklıkla lümen içi ve çevresi, çıkış kısmı infeksiyonları aynı bakteri tarafından oluşturulur.

Yılda, hasta başına 0.02 kateter infeksiyonu görülür. Burun *S. aureus* taşıyıcıları ve diyabetik hastalarda insidans daha yüksektir (0.09 atak/hasta-yıl) (9).

CAPD Sırasında Gelişen Peritonit Sıklığı ve Klinik Önemi:

Avrupa ve Amerika'da yaygın olarak uygulanan CAPD sırasında, her yıl izlenen vakaların %80.5'inde en az bir peritonit atağı gelişmektedir (6).

1980-84 yılları arasında hasta başına 8-13 ay arasında değişen sıklıkta peritonit atağı bildirilmiştir (6,7,10,11,12,13). Daha sonra gelişen teknik ile uygulanan tedavi sırasında bu sıklık 24-37 ay için bir atak olarak belirlenmiştir (9,12,14).

Diyalize başlandıktan sonra ilk atağa kadar geçen süre ortalama 9.4 aydır ve ikinci atak için bu süre daha da kısalmıştır (7,15). Vakaların %20-30'unda tekrarlayan peritonit atakları gelişir (1).

Peritonit ataklarının %29'unun hastanede tedavisi gerekmektedir ve hastanede kalış süresi 14.8 gün olarak bildirilmiştir (6,7). Böylelikle tedavi maliyeti arttığı gibi CAPD'nin başarı oranı da peritonit atakları ile etkilenmektedir.

Tedaviye dirençli veya tekrarlayan peritonit atakları nedeni ile %8'den %40'a varan oranda CAPD'nin sonlandırılması gerekmektedir (7,8,10,13). Bu oran tedavi süresi uzadıkça artmaktadır. İlk yıl içinde peritonit görülmeyen vakalarda ise daha sonra tekrarlayan peritonit atakları gözlenmemiştir (16).

Peritonit vakalarının %8'i ölüm ile sonuçlanabilir ve CAPD sırasında gelişen ölümlerin %2'sinden peritonit sorumludur.

CAPD Sırasında Periton Boşluğunun Koruyucu Mekanizmalarında Oluşan Değişiklikler:

Hücre sayısı ve Tipi: CAPD'nin birinci yılında periton sıvısında 5×10^2 /ml hücre bulunur. Hastaların CAPD'de kaldıkları süre ile hücre sayısı ters orantılıdır(17). Ortalama %70 makrofaj yanısıra %20 lenfosit, %6 nötrofil granülosit ve %4 oranında eozinofil granülosit varlığı dikkati çeker (17,18).

Hücre Fonksiyonları: Makrofaj ve nötrofil granülositlerin canlılığı diyaliz sıvısı ile karşılaştığında azalmaktadır. Makrofaj fagositik fonksiyonu da diyalize başlandıktan sonraki ikinci saatte azalmakta, daha sonra tekrar artmaktadır (18). Fagositoz sırasında bakterinin hücre içine alınması normal, ancak sindirimi, normal periton makrofajlarına oranla bozuktur (17).

Makrofajların mitojen ile uyarılan lenfosit çoğalması üzerine de hem uyarıcı, hem baskılayıcı etkileri vardır. Normaldeki çok az baskılayıcı etkiye karşın bazı CAPD hastalarında bu etkinin çok yüksek olduğu saptanmıştır ve bu hastalarda peritonit sık görülmektedir (19). Artmış baskılayıcı etki prostaglandin-E2 salınımı ile doğru, makrofaj bakterisidal aktivitesi ve interlökin-1 aktivitesi ile ters orantılıdır.

Opsonizasyon: Opsonik aktivite IgG (immunglobulin G) ve C3 (kompleman 3) varlığına bağlıdır (20). Düşük fagositik aktivite gösteren periton makrofajlarının normal insan serumu ile muamele edildiğinde bu işlevlerini kazanmaları, periton sıvısındaki hücre fonksiyon bozukluğunun düşük opsonin düzeyine bağlı olduğuna işaret etmektedir (17,21).

Sağlıklı bireylerde serum düzeyine yakın konsantrasyonda IgG, C3 ve transferrin periton sıvısında bulunurken CAPD uygulanan hastalarda normalden 50-100 kat daha az bulunmuştur (21,22). Bununla orantılı olarak opsonizasyon kapasitesi normaldeki %89 değerine karşılık %59 olarak bulunmuştur (19,21). IgG'ye bağlı ısıya dirençli opsonik aktivite düşüktür ve C3'e bağlı ısıya duyarlı opsonik aktivite ise hiç saptanamamıştır (22). Bazı hastalarda ise IgG-Fc reseptörlerinde defekt saptanmış ve bu hücrelerin IgG düzeyinden bağımsız olarak bakteriyi öldüremediği de belirlenmiştir.

PERİTONİT PATOGENEZİ

Normal bireylerde peritonun az miktardaki mikroorganizma ile kontaminasyonu genellikle klinik bulgu vermez. Periton diyalizi ile tedavi gören hastalarda çok az kontaminasyonlar dahi ciddi peritonit tablosuna neden olabilir (1).

Etken periton boşluğuna 5 yol ile ulaşabilir:

1. Lümen İçi (intraluminal veya transluminal) Yol: Diyaliz sıvısı torbalarının değişimi sırasında steril şartların bozulması kateter

lümeninin kontaminasyonuna yol açar (13). Peritonitin en sık nedenlerinden biridir. Diyaliz işleminin kendisinin de etkenin kateter dış ucundan peritona dek i  ve dış yüzeyle yayılımında, kateterin periton içindeki kolonizasyonu sonunda peritoneal dokuların ikincil kolonizasyonu ve peritonit gelişiminde rol oynadığı fareler üzerinde gösterilmiştir (5).

2. Kateter  evresi (periluminal) Yol: Cilt florası bakterileri kateter dış yüzü boyunca cilt altı dokuda yayılır ve periton zarı hizasında bulunan kaf aracılığı ile bo lu a ulaşır. Bu yol boyunca bakteri üremesi kateter ve doku yüzeylerinde glikokaliks ile kaplı biyofilm oluşumu ile karakterlidir. Kolonizasyonun hızı kateterin yerleştirilmesi sırasında ucun kontaminasyonunun derecesi ile ilişkilidir ve çoğu Tenchoff kateteri yüzeyi yerleştirilmesinden sonraki 3. hafta içinde genellikle gram pozitif koklardan oluşan biyofilm ile kaplıdır. Bu yüzey kolonizasyonu peritonite neden olabilir veya olmayabilir (5).

3. Barsak L meni (transluminal) Yolu: Hipertonik solusyonun periton bo lu una verilmesinden sonra devamlılığını koruyan barsak duvarı boyunca barsak flora bakterilerinin g  u sonucu peritonit gelişir (1). Bu yolla infeksiyonun gelişimi için kolon divertikülü varlığı riski belirgin şekilde arttırmaktadır (24).

4. Hematojen Yol: Özellikle normal flora elemanlarından olmayan bazı organizmalar ( rne in mikobakteriler) için söz konusu olup bakteriyemiye ikincil olarak peritonit gelişmektedir.

5. Vajen Yolu (transvajinal): Bakterinin uterus ve Fallop tüpleri boyunca g  u sonucu peritonit gelişir.

Peritonite Zemin Hazırlayan Faktörler:

Peritonit insidansı yüksek (12 ayda ikiden fazla atak) ve düşük (24 ayda hiç atak geli memi ) hastalarda lökosit sayısı, formülü ve reseptörlerinde

farklılık saptanmamış olması bu elemanların peritonit patogeneğinde primer rolü üstlenmediğini göstermektedir (16).

Diyaliz sıvısı ile karşılaşan hücrelerin canlılığını yitirmesi in vivo önem kazanmamakla birlikte, sık diyaliz değişimi sonucu fagosit fonksiyonlarının normale dönmesi engellenebilir (18). Ayrıca mitojenle uyarılabilir lenfosit çoğalmasını baskılayıcı etkinin artışı, Fc reseptör defekti gibi faktörler in vitro bakterisidal aktivitede azalma, in vivo olarak da enfeksiyon riski artışına neden olur (20,23).

Periton boşluğuna geçen serum proteinlerini belirleyen ana etken peritonun geçirgenliğidir. Ancak her diyaliz değişimi ile birlikte fagositik hücreler ve opsoninler ortamdaki uzaklaştırılmakta, geride kalan ise yeni sıvı ile dilüe olmaktadır. Düşük transferrin düzeyi ile peritonit sıklığı arasında bir orantı saptanmamıştır ancak opsonik aktivitede azalma peritonit sıklığını üç kat arttırmaktadır (21). Stafilokok opsonizasyonundaki azalma klinik olarak sık görülen etken oluşu nedeni ile önem kazanır (22). Isıya duyarlı E.coli opsonizasyonun yokluğu ise gram negatif bakterilerle oluşan peritonit tablosunun uzun sürmesinin bir açıklaması olabilir (22).

Diyaliz solüsyonlarının hazırlanması ile ilgili pek çok faktör de değişen peritonit riskinden sorumlu olabilir (25,26,27). Hazır diyaliz solüsyonlarının bakteriyostatik özelliğine karşın 24 saatlik periyotta bakteriyel koloni oluşturan ünite sayısını tamamen yok edememektedir (26). Bakteriyostatik etkide solüsyonun pH'sı rol oynayabilir ise de diyalize başladıktan 30 dakika sonra nötrlendiğinden pratik önemi yoktur. Sıvının glukoz konsantrasyonunun bakteri üremesi üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır (27,28). Kullanılmış diyaliz sıvılarında bakteriler kolayca üremektedirler. İkinci saatte gözlenen bu özellik yine ikinci saatte serum ile dengelenen sıvının aminoasit konsantrasyonunun etkisine bağlanabilir (26).

TANI

Klinik Belirti ve Bulgular:

İnkubasyon süresi tam olarak saptanamamıştır (1). Temas ile kontaminasyon sonrası ortalama 24-48 saat olarak kabul edilir. Nadiren 3-12 saate kadar düşebilir.

En sık karşılaşılan bulgu periton sıvısı bulanıklığıdır. Başvuru sırasında sıvı bulanıklığı saptanmayan nadir hastanın da hikayesinde en az bir diyaliz torbasının bulanık olduğu tespit edilir (1). Periton boşluğunda bulunan mikroorganizma kemotaktik faktörlerin salınımına ve böylece kaviteye nötrofil granulosit göçünün uyarılmasına yol açar. Çok sayıdaki inflamatuvar hücreye bağlı olarak sıvının bulanık görünümü ortaya çıkar. Bunun yanında inflamasyon sırasında fibrin yıkımının azalmasına bağlı olarak fibrin filamanları ve pıhtılar oluşur. Bu bulgu bakteriyel peritonit için geçerlidir. Viral ya da mikobakteri (mycobacterium) peritonitleri sırasında nötrofil granulosit göçü olmadığı için berrak periton sıvısı söz konusu olabilir (29).

Eşlik eden diğer semptomlar periton irritasyonuna bağlıdır. İnflamasyon sonucu ortaya çıkan bazı mediatörlerin etkisi ile karın ağrısı, lokal veya yaygın hassasiyet, rebound hassasiyet, bulantı, kusma gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bunlar her hastada saptanmaz ve genellikle hafiftir. Fazla yüksek olmayan ateş bulgulara eşlik edebilir. Hipotansiyon ve şok tablosu özellikle *S. aureus*, *pseudomonasa* bağlı ya da barsak perforasyonu sonucu gelişen fekal peritonit seyri sırasında görülebilir.

Çoğu merkezde yalnız sıvının bulanıklığı ölçüttür ve bununla ilgili olarak hücre sayısı ve tipi dikkate alınır (7,12,25,28,30,31,32,33). Ancak farklı değerlendirmeler de mevcuttur (14,34,35,36,37,38,39,40).

TABLO-1: CAPD sırasında gelişen peritonit semptomları (1)

Yüksek ateş	%53
Karın ağrısı	%79
Bulantı	%31
Diyare	%7
Başvurusu öncesinde sıvı bulanıklığı	%100
Başvuru sırasında sıvı bulanıklığı	%78
Abdominal hassasiyet	%70
Rebaund hassasiyet	%50

Kateter çıkış kısmı ve tünel infeksiyonları nadiren yakınmaya neden olur. Çok uzun süre peritonit oluşturmada kalabilir ise de daima peritonit için potansiyel kaynak oluşturur. Kateter çıkış kısmında seröz veya pürülan bir akıntı veya bazen beraberinde hassas bir endurasyon varlığı infeksiyonunun göstergesidir. Tünel infeksiyonlarını tanımak oldukça zordur ve kateterin cilt altındaki yolu boyunca cilt üzerinde ödem ve hassasiyet araştırılmalıdır (12,32,39).

Laboratuvar Bulguları:

Periferik kandaki lökosit sayısı genellikle iyi bir gösterge değildir.

Periton sıvısının hücre sayısı ve tipi: Peritonit gelişen olgularda periton sıvısının içeriği mm^3 'de 100 hücrenin üzerindedir ve en az %50'sini nötrofil granülositler oluşturur (7,35,41,42). Hücre sayısındaki artış ile birlikte mononükleer hücre hakimiyeti mikobakteri infeksiyonu gösterebilir (43,44). Periton sıvısındaki eozinofilinin nedeni ise infeksiyöz değildir.

Hücre sayımı tanının doğrulanması için olduğu gibi tedavinin takibi için de uygulanabilir ancak erken tanı amacı ile kullanımı tartışmalıdır (1,45). Çünkü peritonit gelişmeden bir gün önce normal olabilir, hücre sayısı hızla değişir(46).

Atağın başında tesbit edilen hücre sayısı ile semptomların süresi arasında bir orantı saptanamamıştır ve ancak tedavinin üçüncü gününde, tedaviye cevap verenlerde vermeyenlere oranla daha düşük bulunur (47).

Gram boyası ile etkenin belirlenmesi: Kısa sürede sonuç alınacak bu test, erkenden etkili tedaviye başlanabilmesi için yararlı olabilir. Ancak genellikle bakteri sayısı bu yöntemle saptanamayacak kadar düşük olduğundan %7-21 oranında başarı sağlanabilmektedir (10,35,41,48,49,50). Kültürde etkenin tespit edilebildiği durumlarda bile yöntemin başarısı %40'ın üstüne çıkamamaktadır (36). Başarı sağlandığında da genellikle etken gram pozitif koklardır (35,41,49).

Etkenin İzolasyonu: Standart plağa ekim yöntemi ile farklı merkezlerde etkenin izolasyonunda %16-27 oranında başarısızlık söz konusudur (12,13,31,35,37,41). "Kültür negatif peritonit" ya da "steril peritonit" olarak adlandırılan bu durum %79'a kadar çıkabilmektedir (49). Konsantrasyon ya da zenginleştirici yöntemler kullanılarak ekim yapıldığında dahi %7-20 oranları bulmaktadır (10,30,31,36,41,49,51,52).

Kültür Negatif Peritonit Nedenleri:

1. Mikroorganizma iki litrelik diyaliz sıvısı içinde düşük konsantrasyonda bulunmaktadır (41).
2. Gram negatif organizmalar periton sıvısında devamlı eksponansiyel bir artış gösterirken stafilokokların 48 saatten sonra üremesinin yavaşladığı ve 72-96 saat sonra sıvıda çok az mikroorganizma kaldığı saptanmıştır (28,42).
3. Patojenler sıklıkla lökositlere adhere veya içinde sekestre halde; fibrin ile agregre veya pıhtı oluşturmuş şekilde bulunurlar (53).
4. Peritonit atağından önceki 48 saat içinde antibiyotik almış hastalarda kültür negatifliği yaklaşık iki kat daha fazladır (31,50,54).

5. Standart yöntemlerle izole edilemeyecek mikrobakteri ya da virus, mantar gibi bakteri olmayan mikroorganizmaların etken olduğu durumlar da kültür negatifliğinin nedenlerindendir (43,44,55).

6. Peritonit dışı nedenlerle sıvının hücre sayısı artışı ve buna bağlı bulanıklığı hatalı olarak kültür negatif peritonit olarak değerlendirilebilir. Örneğin inflamatuvar barsak hastalıkları sırasında kavitede bakteri bulunmamasına rağmen nötrofili olabilir. Kateter yerleştirildikten kısa süre sonra kateter veya diyaliz düzeneğinin neden olduğu kimyasal irritasyona bağlı olarak periton sıvısında eozinofili oluşabilir.

Kültür Yöntemleri:

İnfeksiyon etkeninin izolasyonu antibiyotik tedavisini yönlendirip dar spektrumlu antibiyotik kullanımını sağlayarak hastanın maruz kaldığı ilaç toksisitesini de azaltacağından, hızlı izolasyon ve identifikasyon en uygun antibiyotik seçimini sağlayacaktır.

CAPD sırasında gelişen peritonit etkenlerinin izolasyon oranını arttırmak amacı ile çeşitli kültür yöntemleri kullanılmaktadır.

I. Büyük Hacimlerin Ekimi: Bir mililitre sıvının besiyeri yüzeyine damlatılması; 10 ml diyaliz sıvısı ile besiyeri karıştırıldıktan sonra plağa dökülmesi; konsantre besiyerinin diyaliz torbasına eklenerek 2 lt sıvının kültürü ile izolasyona çalışılmıştır (28,41).

İlk iki yöntemle %91 v e%92 oranında izolasyon sağlanmış, aralarında üreyen koloni sayısı açısından da fark saptanmamıştır. Son yöntemde ise %100 başarı sağlanmış ve hem gram pozitif ve hem gram negatif organizmaların 24 saatte mililitrede 10 cfu (colony forming unit: koloni oluşturan ünite) oluşturacak şekilde ürettiği tespit edilmiştir (28).

II. Etkenin Yoğunlaştırılmasına Yönelik Yöntemler:

a) Santrifugasyon: Pek çok merkezde rutin uygulamaya girmiştir (35,41,49,50,51). 10 ile 1000 ml sıvı örnekleri alınarak yapılan çalışmalarda dakikada 1300-1800 devir ile santrifüj sonunda yapılan kültür ile %87-91 oranında etkenin izolasyonu sağlanmıştır (31,35,41). Daha kısa süreli ve dakikada 500-600 gibi düşük devirde santrifüj ile rutin yöntemlerden fark göstermeyen negatif sonuçlar saptanmıştır (50,51,55).

b) Filtrasyon: Bu yöntemle 45 nm'lik (0.45 mcm) porlar içeren membran filtreden diyaliz sıvısı geçirilerek etkenin filtre yüzeyinde tutulması sağlanır ve filtre besiyeri yüzeyine yerleştirilir (41,50,51). 10 ile 250 ml'lik sıvının filtrasyonu ile %84-91 oranında başarı sağlanmakla birlikte filtrenin çok sayıda hücre ve fibrinle tıkanması sonucu yeterli hacimin filtrasyonu sağlanamayarak başarı oranı düşebilir (50).

III. Kan Kültür Sistemlerinin Kullanımı: Etken izolasyonunun hızı ve duyarlılığı açısından her hangi bir plak yönteminden daha üstün olduğu bilinmektedir (31). Bazı merkezlerde rutin uygulamaya girmiştir (36). Pek çok ticari kan kültür sistemi (Hemobact, Bactec, Sephi-check, Oxoid) ile izolasyonda %90-97 oranında başarı sağlanırken izolasyon öncesi fazla işlem gerektirmediğinden kontaminasyon riskinin fazla olmaması yöntemin avantajını oluşturur (29,49,50,51,52).

IV. Hücre İçindeki Etkeni Serbestleştirmeye Yönelik Yöntemler: Hücreleri parçalamayı ve fagositozu önlemeyi amaçlayarak fiziksel ve kimyasal yöntemler kullanılmıştır.

a) Fiziksel Yöntem: %50 dalga veren ultrasonik titreşim kaynağı ile hücreler parçalanır ve aynı zamanda bakteriyel agregatlar da dağılır (53).

b) Kimyasal Yöntem: Triton x, Sodyum deoksişolat (Na deoxycholate) diyaliz sıvısı üzerine damlatılarak 30 dakika oda ısısında bekletilir, daha sonra ekim yapılır. Ayrıca standart gonokok basiyeri olan %0.05 saponinli at kanlı agar da kimyasal yolla hücre erimesi sağlamak amacı

ile kullanılmıştır (53). Distile su da, ozmotik etkisinden yararlanılarak aynı amaçla kullanılabilir (10).

Uygulanan yöntem ne olursa olsun, laboratuvar işlemleri sırasında şu noktalar göz önünde tutulmalıdır:

1. Mümkün ise örnek antibiyotik tedavisine başlanmadan alınmalıdır. Ard arda 2 veya daha fazla sayıda diyaliz torbasından örnek alınması da izolasyon şansını artırır (54).

2. Diyaliz torbası laboratuvara bütünlüğü bozulmadan gönderilmeli ve materyal alınmadan önce sıvı karıştırılmalıdır (35,51).

3. Hasta başında diyaliz torbasından örnek alınacak ise, laboratuvara gönderilirken mutlaka CAPD sırasında gelişen peritonit olgusu olduğu belirtilmeli; laboratuvar görevlisi ise bu enfeksiyonun cerrahi peritonitten farklı olarak düşük yoğunlukla mikroorganizma içerdiğinin bilinci ile izolasyon şansını arttıracak yöntemler uygulamalıdır (41).

4. Hemen işleme tabi tutulamayacak materyalin bir gece (yaklaşık 18 saat süre ile) buzdolabın saklanması hücre sayısı, santrifüj sediment mikroskopisi ya da kültürün başarısını etkilememektedir (35).

ETKENLER

CAPD hastalarında peritonit ataklarının çoğunluğu bakteriler tarafından oluşturulur. Düşük oranda mantarlar etkindir. Viral olduğu kabul edilen bir vaka mevcuttur ve bildirilen protozoon veya parazit peritoniti yoktur (Tablo-2).

Bakteriyel peritonitlerin yaklaşık 2/3'ünü cilt florasından kaynaklanan gram pozitif organizmalar; 1/4'ünü gram negatif organizmalar oluşturur. %2-3 oranında birden fazla organizma etkindir. Birden fazla gram negatif bakteri izole edildiğinde barsak perforasyonunu düşündürmelidir (34,41).

TABLO-2: Bugüne Kadar CAPD Peritonit Etkeni Olarak İzole Edilmiş Mikroorganizmalar

I- GRAM POZİTİF	II- GRAM POZİTİF ANAEROB	K- Acinetobacter calcoaceticus
A- Koagülaz Negatif	A- Peptostreptococcus spp.	Acinetobacter anitratus
Stafilokoklar	B- Lactobacillus spp.	Acinetobacter Iwoffii
- S.epidermidis	C- Propionibacterium spp.	L- Moraxella osloensis
- S.warneri		M- Branhamella catarrhalis
- S.capitis		
- S.hominis		
- S.saprophyticus		
- S.haemolyticus		
- S.intermedius		
- S.lugdunensis		
B- S.aureus		
C- Streptokoklar		
- S.viridans		
- S.mitis		
- S.faecalis		
- S.faecium		
- S.sanguis		
- Grup D nonenterokok		
- S.pneumonia		
D- Corynebacterium aquaticum		
E- Difteroid basiller		
F- Bacillus türleri		
G- Listeria monocytogenes		
	III- GRAM NEGATİF	IV- GRAM NEGATİF ANAEROB
	A- E. coli	A- Bacteroides fragilis
	B- Enterobacter cloacae	V - MIKOBAKTERİLER
	Enterobacter agglomerans	A- Mycobacterium tuberculosis
	C- Citrobacter spp.	B- Mycobacterium fortuitum
	D- Klebsiella pneumoniae	C- Mycobacterium chelonae
	Klebsiella ozaenae	D- Mycobacterium
	E- Proteus vulgaris	avium-intracellulare
	Proteus mirabilis	E- Mycobacterium gastri
	F- Hemophilus influenzae	VI- MANTARLAR
	G- Serratia marcescens	A- Candida albicans
	Serratia liquefaciens	Candida guilliermondii
	H- Flavobacterium spp.	B- Torulopsis glabrata
	I- Pseudomonas aeruginosa	C- Curvularia lunata
	Pseudomonas paucimobilis	D- Dermatophilus spp.
	Pseudomonas putida	E- Mucor spp.
	J- Neisseria sicca	F- Penicillium spp.
		G- Fusarium spp.

Bilgi literatüründen derlenmiştir

(1,2,10,12,13,15,28,29,31,34,35,36,37,41,43,44,48,49,51,56,57,58,59,62,63,64,66,67,68,69).

Gram Pozitif Bakteriler:

CAPD sırasında gelişen peritonitlerin %69-86'sının etkeni gram pozitif koklardır (10,28,31,34,35,37,41). Bunların büyük kısmını stafilokoklar oluşturur (3).

Stafilokok infeksiyonunun yüksek insidansı, diyaliz sistemin cilt yüzeyinde kolonize olmuş bakteri ile kontaminasyonunun göstergesidir (34). Yüzde yetmiş vakada cilt ya da üst solunum yolu florasında bulunan tek bir gram pozitif kok etkindir ve muhtemelen floraya yeni katılmıştır (56,57).

Koagülaz Negatif Stafikoklar: Gram pozitif bakterilerle oluşan peritonitlerin %55-75'ini koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) oluşturur (12,28,31,34,36,48,49). Bunların çoğunluğu *S.epidermidis*'tir; diğer türler KNS'in %15'ini oluşturur (34,58). Tümü içinde metisiline dirençli suşlar giderek artmaktadır (32).

KNS peritoniti en iyi seyirli peritonit tablosudur. İnfekte olan diyaliz sıvısında 24-48 saatten sonra KNS canlılığının zayıflığı, bu infeksiyonların kendi kendini sınırlayıcı olmasına ve belirtilenlerin kendiliğinden gerilemesine neden olabilir (42). Diğer yandan KNS peritoniti genellikle tek atak olarak kalmaz; birden fazla atak gelişir (36). Diğer etkenlerle ilk atağı geçiren hastalarla karşılaştırıldığında, herhangi bir etkenle yeni atak gelişmesi şansı daha fazladır. Takip eden atakların 2/3'ünde aynı patojen etkindir.

Klinik olarak kateter infeksiyonu saptanmasa dahi stafilokok peritoniti sırasında kateter lümeninin etken ile kolonizasyon söz konusu olabilir ve böylece etken antibiyotik etkisinden korunabilir.

Staphylococcus Aureus: *S. epidermidis*'ten sonra en sık peritonit etkenidir. Gram pozitif etkenlerin %15-43'ünü oluşturur (10,13,28,31,34,41,48,49,51,58). Peritonit sıklıkla kateter infeksiyonu ile birlikte ve %23'e varan oranda kateterin çekilmesini gerektirebilir (34,59).

Genelde klinik tablo daha ağırdır. Hipotansiyon ve şoka eğilim sıktır. Toksik şok sendromu gelişebilir (2).

Tedavi ile yavaş geriler; apse gelişebilir. Kateter infeksiyonu ile birlikte olan vakalarda nüksler sıktır.

Streptokoklar: Yüzde 2-18 vakada etken olarak saptanır (10,13,28, 31,34,35,36,41,49,51). Çoğunluğunu alfa hemolitik streptokoklar oluşturur. Ciltte nadir bulunduklarından kateterin temas sonucu kontaminasyonu patogeneze rol oynamaktadır. Üst solunum yolu infeksiyonları ve dental girişimler hematogen yayım ile patogeneze rol oynayabilir (2).

Difteroid Basiller: Korinebakteri (*Corynebacterium*) türleri ve diğer difteroid basiller (*Arcaobacterium* türleri, *Arachnia* ve *Actinomyces* türleri) cilt florasında bulunan bakterilerdendir ve %4-5 oranında etken olabilirler (28,34, 41,58). Doğadaki sulara bulunan *Corynebacterium aquaticum*'a bağlı peritonit de bildirilmiştir (60). Difteroidlere benzeyen ancak anaerob koşullarda üreyen kommensal mikroorganizma *Propionibacterium* da nadiren diyaliz sıvılarından izole edilebilir (61). Bu vakalarda genellikle peritonit belirti ve bulguları saptanmaz ve tedavi gerektirmez.

Ayrıca ağız, mide, barsak ve vajen florasında bulunabilen laktobasiller (*Lactobacillus*) de ciddi infeksiyonlara neden olabilirler (62). *Listeria monocytogenes*'in etken olduğu 2 vaka bildirilmiştir (63).

Gram Negatif Bakteriler:

Sıklıkla fekal kontaminasyon sonucu peritonit gelişir. Peritonit vakalarının %9-25'inde etken gram negatif bakterilerdir (10,12,28,31,34,35,41, 48,51,58). İki yaşın altındaki diaperli hasta grubunda bu oran %52'ye kadar yükselir (13). *E.coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* peritoniti daha sık görülür (39). Ayrıca *Klebsiella* türleri, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter* türleri, *Moraxella* türleri, *Proteus* türleri, *Citrobacter* türleri, *Haemophilus influenzae*

ve insanlarda nadiren infeksiyon etkeni olan *Pseudomonas paucimobilis* de peritonit etkeni olarak izole edilmiştir (10,28,32,34,49,64).

Pseudomonas peritoniti ağır ve uzun süreli bir tablo oluşturur. Kateterde biyofilm oluşturabilir ve sıklıkla tünel infeksiyonu ile birlikte (2,65).

Anaerob Bakteriler:

Nadir vakalarda *Bacteroides fragilis*, peptostreptokoklar ve klostridyum (*Clostridium*) türleri izole edilmiştir (51,58).

Genellikle ağır seyirli klinik tablo oluştururlar ve cerrahi girişim gerektirebilir. Bu nedenle anaerob kültür önemlidir (2).

Mikobakteri Türleri:

Mycobacterium tuberculosis CAPD uygulanan hastalarda nadiren peritonit etkenidir (56). Klinik bulgular bakteriyel peritonitlerden farklı değildir ve sıvıdaki hücre sayısı ve tipi değişiklikler gösterir (43). Tekrarlayan kültürlerde sonuç alınamıyor ve antibiyotik tedavisine cevap vermiyorsa özel tetkik gereklidir.

Taniya cilt testi yardımcı değildir. Abdomen dışında infeksiyon saptanan vakalar az sayıdadır(43). Kuvvetle olası bir tüberküloz peritonit tanısı varlığında periton biyopsisi ve laparoskopi gibi invaziv yöntemler gerekir ve %100 tanı koydurur.

İnsanlar için potansiyel patojenler olarak kabul edilen *M.fortuitum* ve *M. chelonae* de peritonit etkeni olarak izole edilmiştir (44,66,67). Ayrıca *M.gastri* ve *M. avium-intracellulare* gibi mikobakteriler de CAPD hastalarında peritonit etkeni olabilir (29).

Mantarlar:

Yüzde 3-5 oranında peritonit etkenidir (30,41,51,58,66). Kandida (Candida) türleri, CAPD hastalarında en sık peritonit oluşturan mantar cinsleridir (51,58,68). Trichosporon türleri, Torulopsis glabrata ve doğada yaygın olarak bulunmasına karşın insanda nadiren infeksiyon etkeni olan Curvularia lunata da diyaliz sıvılarında izole edilmiştir (51,68,69).

Mantar peritoniti kliniği, bakteriyel peritonitten farklı değildir. Genel olarak tekrarlama eğilimindedir ve bir kez mantar peritoniti gelişen hastada bir sonraki peritonitin etkeni %50 yine mantar türleridir (15).

Patogenez tam olarak bilinmemektedir. Diyabetik hastalarda insidans artışı söz konusu değildir (68). Vakaların az bir kısmında vajinal infeksiyon saptanır; genellikle kateter kontaminasyonu ile kaviteye girdiği kabul edilir(2). Yüksek doz profilaktik antibiyotik kullanımına bağlı gelişen kandida peritoniti bildirilmiştir (70).

Viral Peritonit:

Bugüne kadar CAPD hastalarından yalnız birinde viral peritonit saptanmıştır. Karın ağrısı ve diyaliz sıvısı bulanıklığı ile başvuran hastada tekrarlayan kültürlerde virusun izolasyonu ve peritonit atağı sırasında enterovirus kompleman birleştirici antikor titresinde artış saptanması ile tanı konmuştur (55).

TEDAVİ

Etkene yönelik tedavi en önemli kısmını oluşturur. Peritonit semptomları ortaya çıktıktan hemen sonra bakteriyolojik tetkik sonuçlarını beklemeden tedaviye başlanması önerilmektedir.

Ampirik tedavi için çeşitli merkezlerce farklı antibiyotikler seçilmektedir. Dikkat edilmesi gereken konular seçilecek tedavinin CAPD sırasında sıklıkla peritonit etkeni olan patojenleri içine alacak kadar geniş spektrumda mikroorganizmaya etkili olabilmesi; periton sıvısında yeterli düzeye ulaştığı ve sıvı içinde de etkinliği ispatlanmış antibiyotikler olmasıdır (27). Belli bir merkezde sıklıkla izole edilen bakterilerin duyarlı olduğu antibiyotiklerin bilinmesi ampirik tedavi için yol gösterici olacaktır. Aynı hastada gelişen bir önceki peritonit atağının etkeni de göz önüne alınmalıdır(15).

Sıklıkla uygulanan tedavi 1. kuşak sefalosporinler ile aminoglikozid kombinasyonudur (39,56,58,71). Bu uygulama ile %75-80 vaka tedavi olmaktadır. Bazı araştırmacılar gittikçe artan metisiline dirençli stafilokok suşlarının sıklığı nedeni ile vankomisin-aminoglikozid kombinasyonunu önermektedir (32,38). Vankomisin 3. kuşak sefalosporinlerden seftazidim kombinasyonu ile Vankomisin-aminoglikozid kombinasyonundan daha iyi sonuçlar alındığı da bildirilmiştir (sırası ile %92 ve %84) (48). Ancak bu tedaviler fungal enfeksiyona zemin hazırlama ve toksisite açısından tartışılmalıdır.

Diyaliz sıvısı çöküntüsünden hazırlanan preparatın Gram boyası ile incelenmesinde gram pozitif kok saptandığında antistafilokokkal tek antibiyotik (vankomisin, teykoplanin veya floksasilin gibi); gram negatif etken belirlendiğinde kombinasyon tedavisi önerilmektedir (9,30,36,72). Gram boyası ile etken görülmediği durumlar için antistafilokokkal tedavi önerilmekle birlikte kombinasyon fikrini benimseyen araştırmacılar da mevcuttur (1,36).

Kültür sonuçları alındıktan sonra tedavi, etken organizmanın duyarlılık testi sonuçlarına (Tablo-3) ve geçen süre içinde tespit edilen klinik cevaba göre yeniden düzenlenmelidir.

TABLO 3: Kültür sonuçlarına göre Tedavi

ETKEN	TEDAVİ	CEVAP
- KNS	Vanko./1.gen. sefalosp. i.p. 7-10 gün	iyi
- S. aureus	Vanko./1.gen.sefolosp. i.p 10-14 gün	orta-iyi
- Diğ�er Gram (+)	Vanko./1. gen. sefalosp. i.p. 7-10 gün	iyi
- Gram Negatif	Aminoglikozit+Antipseud. penisilin/3.gen.sefalosp. i.p. 10-14 gün	Değ�işik
- Fungus	Amphotericin B 5-fleurocytosin Katoconazole 7-10 gün Miconazole	Kateter çekildikten sonra iyi
- Kültür Negatif	Vanko./1.gen. sefalosp. i.p. 10-14 gün	iyi
- Mikobakteri	Antitüberküloz	orta
- Anaerob bakteri*	Metronid. i.v./p.o	

Bilgiler literatürde mevcut düzenlemeden alınmıştır (1).

* Anaerob bakteri gram negatif bakteri ile birlikte izole edildiğ inde barsak perforasyonu açısından tetkik ve tedavi edilmelidir.

S.aureus'un etken olduğu peritonit, bazen ağır seyreder. Eėer uygun antibiyotik tedavisine rağmen diyaliz sıvısı bulanıklığı sürüyorsa, tedaviye oral rifampisin eklenebilir. Ayrıca sık tekrarlayan stafilokok peritoniti saptanan vakalarda da rifampisinin yararlı olduğu bildirilmiştir (38). Ampirik tedavide rifampisinin yararı tartışmalıdır (58).

Gram negatif bakteri peritonitlerinin, Pseudomonas aeruginosa istisna olmak kaydı ile aminoglikozid-sefalosporin kombinasyonu ile tedaviye cevabı genellikle iyidir. Pseudomonas peritonitinde tedavi için kateterin çekilmesi gerekebilir. Bu hastalarda protein kaybı çok olacağından akut malnütrisyonu yol açabilir. Bu nedenle tedavi sırasında hasta iyi izlenerek kateterin çekilmesi gerekiyor ise geç kalınmamalıdır.

Kültür alınamayan veya kültür ile etken izole edilemeyen vakalarda stafilokoklara yönelik tedavi ile %100'e varan oranda başarı sağlanır (36).

Hastanın izlemi sırasında diyaliz sıvısı hücre sayısı belirgin biçimde düşmesine rağmen klinik bulgularda gerileme olmuyorsa en geç 1 hafta -10 gün sonra tekrar kültür alınarak antibakteriyel tedavinin değişimi düşünülmelidir.

Tüberküloz peritoniti genellikle üçlü antitüberküloz antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edilir. Şart değilse de sıklıkla kateterin çekilmesi gerekir (43).

Tedavinin Uygulama Yolu:

I.P. (intraperitoneal) uygulama tercih edilmektedir (9,30,36,48,59,65, 71,73). Parenteral ve oral antibiyotik tedavisi sık uygulanmamaktadır.

CAPD ile yüksek oranda elimine edildiği bilinen aminoglikozid ve sefalosporin gibi antibiyotikler için i.p. uygulama daha uygun olabilir (73). Genel olarak i.v. (intravenöz=damar içine) veya p.o. (peroral= ağızdan) uygulamaya kanıtlanmış bir üstünlüğü yoktur (59,74). Son yıllarda yapılan araştırmalar bazı antibiyotiklerin oral yolla alındığında da periton sıvısında tedavi edici düzeylere ulaştığını göstermektedir (33,75,76,77,78,79,80,81). Antifungal ajanların irritan etkileri nedeni ile genellikle oral tedavi önerilmektedir (1,3). Nadiren i.p tedavi oral tedavi ile kombine uygulanır(68).

Tedavi Süresi:

Gram pozitif bakteri peritonitleri için en az 10; gram negatif bakteri peritonitleri için 14 gün olmak koşulu ile diyaliz sıvısı berraklaştıktan ve son pozitif kültürden sonra 7 gün tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (1,8,36). Rekkürren peritonitlerde daha uzun süreli tedavi gereklidir. Pseudomonas peritoniti için de uzun süreli tedavi önerilmişse de 14 günden uzun süren amioglikozid tedavisi ile ancak %25 hastada yarar sağlamış, aynı oranda toksisite artmıştır (65).

Bunun yanısıra stafilokok peritonitlerinde haftada 1 gr uygulanan intermittan vankomisin tedavisi ile %85.7 oranında başarı sağlanmış; tek doz ile şifa sağlanan hasta saptanmıştır (75).

Diğer Tedaviler:

IP Heparin (500-1000 Ü/L): İnflamatuvar hadise sonucu periton boşluğunda bol miktarda fibrinojen toplanır. Fibrin oluşumunu inhibe etmek amacı ile heparin uygulanır. Heparin periton zarı yapışıklıklarını önleyerek postinfeksiyöz komplikasyonu da azaltmaktadır (1,33).

IP Urokinaz/Streptokinaz: Fibrinolitik etkilerinden yararlanılarak antibiyotik etkisinden korunan infeksiyon bölgesine etkinin ulaşması sağlanır. Daha önce cevapsız olduğu antibiyotik tedavi sürerken streptokinaz tedavisi ile iyileşme sağlanan vaka bildirilmiştir (72). Benzer vakalar ile retrospektif karşılaştırmada, ürokinaz tedavisi sonucu hastalarda uzun süre peritonit gelişmediği, hastanede yatış süresinin kısaldığı saptanmıştır (37).

IP IgG ve Interferon: Tekrarlayan peritonit ataklarının periton sıvısında IgG konsantrasyonu düşüklüğü ile korelasyonuna dayanılarak i.p IgG ve bu tedaviye cevap vermeyen vakalardaki IgG-Fc reseptörü eksikliği bulgusuna dayanılarak i.p IF- α tedavisi denenmektedir (19,23). IF- α ile daha önce deprese olmuş tüm makrofaj fonksiyonlarının arttığı ve 12 ay süre ile 1000 Ü/gün uygulama sonucu relapsın önlendiği bildirilmiştir (23).

Bazı merkezlerce uygulanan antibiyotik tedavisi öncesinde periton lavajı lokal direnç mekanizmalarını daha da bozabileceği için tartışmalıdır (1,3).

CAPD PERİTONİT TEDAVİSİNDE ORAL SİPROFLOKSASİN:

Intravenöz veya intraperitoneal uygulanan kombinasyon tedavileri hastanede uygulamayı gerektirebildiği gibi maliyetleri de yüksektir. Ayrıca vankomisin, amikasin gibi toksik etkileri bilinen antibiyotiklerin bu etkilerinden hastayı koruyabilmek için serum düzeyi takibi gerekir. Bu nedenlerle Avrupa ve Amerika'daki CAPD'nin rutin uygulandığı merkezlerde aralıklı veya oral tedavi gibi alternatif tedaviler denenmektedir (33,37,39,40,58, 72,75,77).

Florokinolonlar pek çok araştırmanın konusunu oluşturmuş ve bunlardan ofloksasin, pefloksasin ve siprofloksasinin oral yolla uygulamada, sıklıkla CAPD peritonit etkeni olan bakteriler göz önüne alındığında serum ve periton sıvısında tedavi edici düzeyler sağladığı saptanmıştır (37,40,77,78,79, 80,81).

Siprofloksasinin hızlı ve benzerlerine göre yüksek serum bakterisidal aktivitesinin yanı sıra değişik bakteriler tarafından oluşturulan sistemik infeksiyonlarda etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (82,83). Ayrıca multirezistan bakteri infeksiyonlarında da %85'e varan oranda başarı sağlanmıştır (84).

Etki Mekanizması:

Diğer florokinolonlar gibi siprofloksasinin de hedefi bakteri hücreesindeki DNA-giraz (DNA-gyrase)'dır. Bakteriler için esansiyel olan bu enzim; ATP yardımı ile kromozomal DNA'nın bakteri içine sığabilmesi için ileri derecede bükülmesini sağlamak ve yine ATP yardımı ile kapalı halka halindeki DNA'nın açılıp kapanmasını, çift DNA iplikçığının ayrılmasını ve ATP'nin hidrolizi gibi fonksiyonları katalize etmektedir. Bu fonksiyonların herhangi birinin bozulması DNA sentezini durdurur.

Bakteriyel Etkinlik:

CAPD sırasında sıklıkla peritonit etkeni olan stafilokok türlerinin yanısıra pek çok gram negatif bakteri ve klinik uygulamalarda diğer antibiyotiklerle başarısızlığın yüksek olduğu pseudomonas türlerine de etkilidir (Tablo 4,5).

Siprofloksasin hem metisiline duyarlı hem de dirençli S.aureus (Staphylococcus aureus) ve KNS için %95-97 etkili olup MİK50 (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu 50) değerleri 0.25-0.5 mcg/ml, MİK90 değerleri ise 0.25-1 mcg/ml arasındadır (85,86,87,88).

TABLO-4: CAPD Peritonitinin Sık Görülen Etkenlerine Siprofloksasinin Etkinliği

Mikroorganizma	MİK50 (mcg/ml)	MİK90 (mcg/ml)
S.aureus		
metisiline duyarlı	0.12 - 0.5	0.5 - 1.0
metisiline dirençli	0.25 - 0.5	0.5 - 1.0
Koagülaz negatif stafilokok		
metisiline duyarlı	0.06 - 0.25	0.12 - 0.5
metisiline dirençli	0.12 - 0.25	0.12 - 0.5
Enterokok		
S.faecalis	0.25 - 2.0	1.0 - 6.3
S.faecium	1.0 - 4.0	8.0
S.pyogenes	0.5 - 1.0	1.0 - 4.0
S.agalacticae	0.5 - 1.0	1.0 - 2.0
S.pneumoniae	0.5 - 1.0	1.0 - 3.0
E.coli	0.03 - 0.125	0.25
Klebsiella spp.	0.125	1.0
Enterobacter spp.	0.125	0.50
Pseudomonas spp.	0.12-2.0	0.5 - 16.0

Bilgiler literatürde mevcut araştırma sonuçlarından derlenmiştir (86,89,91,92,93).

TABLO-5: Türkiye'de Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Suşlarda Siprofloksasine Duyarlılık

Mikroorganizma	Duyarlı suş oranı (%)
Gram negatif bakteriler	93-98
E.coli-Klebsiella spp	92
Serratia-Acinetobacter spp.	100
Pseudomonas spp.	89-94
Stafilokok türleri	95-97

Bilgiler literatürde mevcut araştırma sonuçlarından derlenmiştir (87,88,95,96,97,98,99,100,101)

Genel olarak enterokoklara etkili değildir (88,89). Bunun dışında kalan streptokoklara etkisinin de çok az olduğu belirlenmiştir (MIK90= gruplara göre değişmek üzere 1-16 mcg/ml). Korinebakterilere etkilidir. Anaeroblara etkisinin olmadığı kabul edilir ancak bilinen bazı anaerob etkili antibiyotiklere sinerjistik etkisi saptanmıştır (90).

Gram negatif bakterilere çok daha düşük konsantrasyonlarda etkilidir ve MIK50 değerleri 0.03-0.015 mcg/ml ve MIK90 değerleri 0.03-0.06 mcg/ml olarak bulunmuştur. Ancak pseudomonas suşları için bu değerler 0.25 ve 1 mcg/ml'ye yükselmektedir (85). Yurdumuzda ilacın kullanıma girmesinden önceki çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiş, ancak yaklaşık bir yıllık kullanımdan sonraki farklı bir çalışmada %84 pseudomonas duyarlılığı (MIK50=2; MIK90=16 mcg/ml) saptanmıştır (91,92,93).

Farmokokinetik Özellikleri ve Periton Sıvısına Geçiş:

Siprofloksasin oral yolla verildiğinde %71-74 oranında barsaktan absorbe olur. Doz ile orantılı olarak serum konsantrasyonu artar ancak proteine bağlanma, yarı ömür, toplam vücut ve böbrek klirensi gibi parametreler dozdan bağımsızdır (94). Tekrarlayan dozlar serum ve dokularda birikmez.

Oral yolla besinlerle birlikte alınması emilimini geciktirebilir, alüminyum ve magnezyum içeren antasitler ise belirgin şekilde azaltır.

Ekstravasküler aralıkta serum düzeyinin 2 katına kadar yoğunlaşabilir ve üriner dokularda yalâşık serum düzeyine, genital dokularda serum düzeyinin 2-6 katına, akciğer dokusunda 3.5, alveolar makrofajlarda 8, polimorf çekirdekli lökositlerde 4-6 katına ulaşır.

Eliminasyonu 3 yolla olmaktadır (94).

1. Renal: Dozun %60'ı idrarla değişmeden, glomerüler filtrasyon ve esas olarak tübüler sekresyon ile atılır.

2. Metabolizma: Dozun %12-18'i metabolize olur. Sulfosiprofloksasin, oksosiprofloksasin, formilsiprofloksasin, dezetilen siprofloksasin halinde yaklaşık %11'i idrarla %7.5 kısmı feçesle atılır.

3. Transintestinal Sekresyon: %15'i bu yolla atılır. Safra ile barsaktan atılan kısım dozun %1'inden azdır. Transintestinal sekresyonun özellikle terminal böbrek yetmezliği vakalarında önemli olduğu gösterilmiştir (Tablo 6).

TABLO-6: Siprofloksasinin farmakokinetik özellikleri

Absorbsiyon	%71-74
C_{max} (500 mg p.o.)	2.5 mcg/ml
(200 mg p.o.)	1.1 mcg/ml
T_{max}	0.9 saat
Proteine bağlanma	%20-30
$T_{1/2}$	3-5 saat
Eliminasyon	
İdrar (değişmeden)	%30-65
(metabolize)	%11
Feçes (transintes. sek.)	%15
(metabolize)	%7.5
Safra	<%1

CAPD uygulanan hastalarda oral alımdan 1-3 saat sonra serum maksimum düzeyine ulaşır (80,81). Serum ile diyaliz sıvısı siprofloksasin düzeyi arasında 0.64-0.87 katsayı ile lineer bir ilişki saptanmıştır (33,80,81). En yüksek diyalizat düzeyi ilk diyaliz sonunda saptanır ve diyaliz süresi uzadıkça serum/diyalizat siprofloksasin oranı artar (33,80).

750 mg oral tek doz siprofloksasinden 6 saat sonra periton sıvısının E.coli için 1:64-1:128 titrede; S.aureus için 1:2-1:8; P.aeruginosa için 1:2-1:4 titrede; S.epidermidis için 1:4-1:8 titrede bakterisidal olduğu gösterilmiştir (80). Tekrarlayan dozlarla da serum düzeyi nispeten sabit kalırken diyalizat düzeyi, yavaş yavaş artmaya devam eder (81). Genel olarak renal yetmezlikte $T_{1/2}$ 'nin normalin 2 katına kadar uzadığı kabul edilir ise de 16-17 saate kadar çıkabilir (80). Toplam dozun %0.4-3.9'unun periton diyalizi ile elimine edildiği tespit edilmiştir (Tablo 7), (79,80,81).

Bu parametreler olağan CAPD sırasında ve peritonit geliştiğinde fark göstermemektedir (81). Ancak tabletler antasit ile birlikte alındığında serum en üst düzeyi bu değerlerin %14-50; diyalizat en yüksek konsantrasyonu da %8-33'üne ulaşabilmektedir (79). Ayrıca en yüksek diyalizat konsantrasyonu, vücut ağırlığı ile belirgin şekilde ters orantılıdır (81).

TABLO-7: CAPD Sırasında Siprofloksasinin Farmakokinetik Özellikleri

	TEK DOZ		TEKRARLANAN DOZ
	750 m p.o. (80)	250 p.o. (81)	
C _{max}	3.6 mcg/ml	1.60±0.72 mcg/ml**	2.9 -6.4 mcg/ml
T _{max}	1-2 saat	2.8±1.5 saat**	-
T _{1/2}	16.8 saat	-	-
Diyaliz C _{max}	1.3 mcg/ml	-	1.8-4.5 mcg/ml
Diyaliz T _{max}	4 saat*	-	-
Diyaliz/Serum	0.64	0.87	4.sa 0.57±0.07
			8. sa 0.75±0.04
Total klirens	280 ml/dk	-	-
CAPDklirens	Dozun %0.4-1.6	Dozun %0.4-3.9	Dozun %2

* Diyaliz süresi uzadıkça sıvıdaki siprofloksazin konsantrasyonu artmaktadır

** Normal CAPD sırasında ve peritonitli vakalar arasında fark saptanmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTALAR:

Kasım 1988-Nisan 1989 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Nefroloji Kliniğinde CAPD tedavi programında yer alan ve hem klinikte yatmakta iken peritonit semptomları ortaya çıkan, hem de bu semptomlarla polikliniğe başvuran hastalar çalışmada yer aldı.

Diyaliz sıvısı bulanıklığı, yüksek ateş, abdominal ağrı, lokal ya da generalize abdominal hassasiyet semptomlarından en az ikisinin varlığı ile peritonit tanısı kondu. Tedavi bitiminden sonraki 4 hafta içinde semptomların tekrarladığı olgular, relaps olarak değerlendirildi.

TEDAVİ:

Peritonit klinik tanısı konduktan ve gereken laboratuvar örnekleri alındıktan sonra Siprofloksasin (Bay o 9867) günde iki kez 750 mg p.o. olmak üzere başlandı. Tedavi sırasında kontrol amaçlı tetkikler de yapılarak klinik ve laboratuvar cevap değerlendirildi. Bir grup hastaya ilaç temin edilemediğinden Seftriakson, günde iki kez 1 gr i.v. ve günde bir kez 1 gr i.p. başlandı.

BAKTERİYOLOJİK TETKİK İÇİN ALINAN ÖRNEKLER:

Diyaliz Solüsyonları: Klinikte yatan hastaların peritonit tanısı koyduran semptomları ortaya çıktıktan sonraki; poliklinik hastalarının da elde edilebilen ilk ya da ikinci diyaliz torbası ve siprofloksasin tedavisinin 3., 6., 9. ve 12. günündeki ikinci torbaları alınarak bütünlüğü bozulmaksızın 2 saat içinde laboratuvara ulaştırıldı.

Torbanın kateter ile birleşmesini sağlayan kanül polividon iyodin solüsyonu (Batticon^R) ile dezenfekte edildikten sonra 1 dakika kuruması beklendi. Daha sonra 50 ml hacimli steril bir kez kullanılabilen (disposable) enjektör ile 50 ml sıvı alındı ve 4 adet 100 ml hacimli steril disposable kapaklı santrifüj tüpüne ve 1 adet deney tüpüne olmak üzere 5 tüpe 10'ar ml aktarıldı.

Boğaz Sürüntüsü: Örneğin kurumasını önlemek için steril serum fizyolojik içine batırılmış eküvyon ile tonsiller ve fariks arka duvarını da içerecek şekilde boğaz sürüntüsü alınarak 20 dakika içinde plağa ekim yapıldı.

Cilt, Kateter Çıkış Kısmı ve Vajen Sürüntüleri: Yine steril serum fizyolojik ile ıslatılmış eküvyonlar ile, kateter çevresindeki sağlam karın cildi, cildin katetere birleştiği kısmı ve vajenden sürüntü alınarak 20 dakika içinde ekim yapıldı.

BAKTERİYOLOJİK YÖNTEMLER

Diyaliz torbasından alınan 50 ml sıvı su işlemlerde kullanıldı.

1. a) Hücre Sayımı: Deney tüpüne alınan 10 ml sıvıdan kapiller lökosit pipeti ve 30 ml/L yoğunlukta glasiyel asetik asit rezervuar olarak kullanılarak 1:20 dilüsyonda örnek elde edildikten sonra Thomas lamı kullanılarak manuel yöntemle mm³'teki lökosit sayısı tespit edildi.

b) Tüpte kalan sıvının dakikada 3000 devirde 5 dk süre ile santrifüjü sonucu elde edilen sedimentten metilen mavisi, Gram ve Giemsa yöntemleri ile boyanarak hazırlanan preparatlar, hücre tipi ve etkenin erken tespiti amaçları ile mikroskopik olarak değerlendirildi.

2. Dört adet steril kapaklı santrifüj tüpüne alınan toplam 40 ml sıvı, dakikada 7000 devir ile 30 dk. süreyle santrifüj edildi. Elde edilen yaklaşık 2 ml hacimdeki sedimentten steril öze ile %5 koyun kanlı agar ve Eosin-metilen blue (EMB) agar; steril enjektör kullanılarak en az 0.5 ml olmak üzere

Brain-heart infusion (BHI) agar-buyyon ve Tiyoglikolat (thyoglycolate) sıvı besiyerlerine ekim yapıldı.

Boğaz sürüntüsünden kanlı agara; cilt, kateter çıkış kısmı ve vajen sürüntülerinden kanlı agar ve EMB'ye; dışkı örneklerinden EMB'ye ekim yapıldı. Tüm basiyerleri Oxoid firmasına ait materyalle hazırlandı.

Inkubasyon ve Değerlendirme: BHI agar-buyyon ve tiyoglikolat besiyerlerine yapılan ekimler 24 saatlik aralarla olası üreme açısından kontrol edilmek koşulu ile 5 gün süre ile 37°C'da inkübe edildi. Kontrol sırasında veya bu süre sonunda sıvı fazdaki bulanıklık veya katı fazdaki koloni oluşumu halinde önce Gram boyası ile incelenerek boya alma özelliği ve tiyoglikolat besiyerinde anaerob bakteri üremesi açısından değerlendirildi. Daha sonra uygun subkültürler yapılarak indentifikasyona gidildi.

Kanlı agar ve EMB agar plaklarına yapılan ekimler 24; gerektiğinde 48 saat süre ile 37°C'da inkube edildi. Bu süre sonunda en az 5 koloniden oluşan üreme anlamlı kabul edildi.

EMB agarda oluşturduğu koloni morfolojisi ve laktoz fermentasyonu özelliği ile tanınamayan gram negatif bakteri izolatlarının indentifikasyonu için üç şeker (Three sugar-iron: TSI) ve Indol-hareket-üreaz (Indole-motility-urease:IMU) besiyerlerine subkültürleri yapıldı. Yüzde 0.1 glukoz, %1 laktoz, %1 sukroz, ferroz sulfat ve renk indikatörü olarak fenol kırmızısı (pH 6.8'de sarı; pH 8.4'de kırmızı renk verir) içeren TSI kültürleri 37°C'da 18 saatlik inkubasyon sonunda karbonhidrat fermentasyonu, gaz ve H₂S oluşumu açısından değerlendirildi. Üre ve renk indikatörü olarak fenol kırmızısı içeren yarı katı besiyeri IMU'ya yapılan kültürler de 37°C'da 18 saatlik inkubasyon sonunda hareket varlığı, üreyi parçalama ve indol oluşturma özellikleri açısından değerlendirildi.

İzole edilen stafilokok suşlarının tanımı için ise koloni morfolojisi, pigmenti, hemoliz yapma özelliği yanısıra tüpte koagülaz testinden yararlanıldı.

Plazma Koagölaz Testi: Kanlı agar plağından alınan 2-3 stafilokok kolonisi 5 ml Mueller-Hinton buyyona ekildi ve 1 gece (yaklaşık 18 saat) 37°C'da inkube edildi. 10^5 - 10^6 cfu/ml yoğunlukta bakteri içeren bu kültürden 0.2 ml alınarak, 1:2 oranında dilüe edilmiş tavşan plazmasının 0.5 ml'si üzerine ilave edildi ve 4 saat 37 °C'de daha sonra 20 saat oda ısısında inkube edildi. Dört ve 24 saat sonunda, tüpler koagölasyon açısından değerlendirildi.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri: Diyaliz sıvıları, cilt ve kateter çıkış kısmı sürüntülerinden elde edilen her bakterinin; boğaz ve dışkı örneklerinden izole edilen normal flora bakterileri dışında kalan bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları Kirby-Bauer standartlarına uygun olarak araştırıldı (102). Etkinliği araştırılan antibiyotikler ve kullanılan disklerin içerdiği etkin madde miktarı Tablo 8'de gösterildi.

TABLO-8: Antibiyotik disk başına kullanılan madde miktarı:

Antibiyotik	Madde/disk
Penisilin	10Ü
Ampisilin	10 mcg
Linkomisin	2 mcg
Sefazolin	30 mcg
TMP/SMZ	1.25/23.75 mcg
Kloramfenikol	30 mcg
Seftriakson	30 mcg
Sefaperazon	75 mcg
Gentamisin	10 mcg
Netilmisin	30 mcg
Amikasin	30 mcg
Siprofloksasin	5 mcg

*TMP/SMZ: Trimetoprim/Sulfametoksazol

Değerlendirme duyarlılık-dirençlilik sınırı olarak kabul edilen bakteri üreme önlenim alanı çapları Tablo 9'da gösterildi.

TABLO-9: Bakteri üreme önlenim alanı çapına göre antibiyotik duyarlılık-dirençlilik değerlendirme ölçütleri

Antibiyotik		Dirençli	Orta Duyarlı	Duyarlı
Penisilin	(S.aureus)	20 mm	21-28 mm	29 mm
	(diğer)	11 mm	12-21 mm	22 mm
Ampisilin	(S.aureus)	20 mm	21-28 mm	29 mm
	(diğer)	14 mm	15-16 mm	17 mm
Linkomisin		6 mm	7-20 mm	21 mm
Sefazolin		14 mm	15-17 mm	18 mm
TMP/SMZ		10 mm	11-15 mm	16 mm
Kloramfenikol		12 mm	13-17 mm	18 mm
Seftriakson		13 mm	14-17 mm	18 mm
Sefaperazon		15 mm	16-20 mm	21 mm
Gentamisin		12 mm	13-14 mm	15 mm
Netilmisin		16 mm	-	17 mm
Amikasin		14 mm	15-16 mm	17 mm
Siprofloksasin		15 mm	16-20 mm	21 mm

TMP-SMZ: Trimetoprim/sulfametokzasol

Tedavide kullanılan siprofloksasine duyarlılık ayrıca agar dilüsyon yöntemi ile NCCLS (National Comitee for Clinical Laboratory Standarts)'a uygun olarak minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIK) tayin edilerek de araştırıldı (103). MIK tayini için 0.008 - 0.016 - 0.032 - 0.064 - 0.0128 - 0.025 - 0.5 - 1 - 2 - 4 - 8 mcg/ml siprofloksasin içeren Mueller-Hinton agar plakları kullanıldı. Plakların hazırlanması için gereken toz halindeki siprofloksasin Bayer firmasından sağlandı. Kanlı agar plağından alınan 3-4 bakteri kolonisinin 5 ml Mueller-Hinton buyyona ekimi ve 18 saat 37°C'da inkubasyonu sonunda elde edilen kültür 10^5 - 10^6 cfu/ml bakteri içerecek şekilde 10^{-2} (1/100) oranında dilue edildi. Buradan 0.3 cm çaplı öze kullanılarak plaklara ekim yapıldı. Kontrol bakterisi olarak S.aureus ATCC 25923 kullanıldı. Onsekiz saat 37°C'da inkubasyon sonunda üremenin tespit edilmediği en düşük konsantrasyon MIK olarak belirlendi. MIK değeri 4 mcg/ml ve daha yüksek bulunan bakteriler dirençli; daha düşük bulunanlar duyarlı olarak değerlendirildi.

Serum ve Diyaliz Sıvısında Siprofloksasin Düzey Tayini:

1. Bakteriyolojik Yöntem: Her düzey için elde edilebilecek bakteri üreme önlenim alanının tespiti ve böylece bir referans grafik eldesi planlandı. Bunun için;

a) 75 ml Mueller-Hinton agar, 15 mm çaplı petri kutularına su terazisi yardımı ile dökülerek 7 mm kalınlıkta plaklar elde edildi.

b) İzole edilen bakterilerden disk diffüzyon yöntemi ile en geniş bakteri üreme önlenim alanı (42 mm) saptanan KNS suşu kullanıldı. Bakterinin 3-4 kolonisinin 5 ml Mueller-Hinton buyyona ekimi ve 37°C'da 18 saat inkubasyon sonunda elde edilen kültürün 10^{-2} (1/100) sulandırımından her plağa pipet yardımı ile damlatılarak eküvyon ile plak yüzeyine yayıldı.

c) Plak üzerinde 0.5 mm çaplı piring delici ile kuyucuklar açıldı ve her birine pipet ile 16 - 14 - 12 - 10 - 8 - 7 - 6 - 5 - 4 - 3.5 - 3 - 2,5 - 1.75 - 1.5 - 1.25 - 1 - 0.75 - 0.5 - 0.4 - 0.3 - 0.25 - 0.2 - 0.15 mcg/ml konsantrasyonlarda hazırlanan siprofloksasin çözeltilerinden 0.19 ml kondu.

d) Plaklar 18 saat süre ile 37°C'da inkübe edildi ve her kuyucuk çevresinde oluşan bakteri üreme önlenim alanı ölçülerek milimetre cinsinden değerlendirildi.

2- HPLC (High Performance Liquid Chromatography= Yüksek Verimli Sıvı Kromatografisi) Yedi hastada tedaviye başlandıktan sonraki 1., 2., 3. ve 6. günlerdeki 1. ve 3. diyaliz torbasından alınan örneklerde siprofloksasin düzeyi Bayer-Münih Laboratuvarlarında HPLC ile araştırıldı. Örnekler alındıktan sonra -40°C'da korundu. Yine bu ısıda, ısı koruyucu kaplarla laboratuvara iletilmesi sağlandı. Diyaliz sıvısı ile eşzamanlı olarak alınması planlanan kan örneklerinin bir kısmı personel yetersizliği nedeni ile alınamadı veya saklama sırasındaki kayıplar nedeni ile tetkik edilemedi.

BULGULAR

Çalışmamız sırasında kronik renal yetmezlik nedeni ile fakültemiz Nefroloji Bilim Dalı'nda periton diyalizi programına alınan hastalardan 19'unda 24 peritonit atağı gelişti. Yaşları 15-57 arasında değişen (34.5 ± 13.0) bu hastalara 2-900 gün (197.526 ± 54.089) önce CAPD tedavisi uygulanmaya başlanmıştı. Dokuz olgu (%37.5) bu süre içinde gelişen ilk peritonit atağı, 6 olgu (%25) ikinci atak, 4 olgu (%16.7) üçüncü atak, 2 olgu (%8.3) dördüncü atak, 1 olgu (%4.2) beşinci atak, 1 olgu (4.2) yedinci ve 1 olgu (%4.2) da sekizinci atak idi (Tablo 10).

Klinik değerlendirmede olguların hepsinde periton diyaliz sıvısı bulanıklığı tespit edildi. Daha sonra sırası ile en sık görülen semptomlar abdominal ağrı, hassasiyet, bulantı-kusma idi (Tablo 11).

Hücre Sayısı ve Tipi: Diyaliz sıvılarında lökosit sayısı milimetreküpde 400-18000 arasında (4117.083 ± 1021.476) bulundu. Bunun %46-90'ını (70.333 ± 2.788) nötrofil granülositler, %8-52'sini (27.792 ± 2.745) lenfositler ve %0-5'ini monositler oluşturunuyordu (Tablo 12).

Gram Boyası ile İnceleme: Yirmidört peritonit atağının beşinde (%20.8) periton sıvısının Gram boyası ile boyanmış direkt preparatında gram pozitif koklar tespit edildi. Diğerlerinde herhangi bir bakteriye rastlanmadı.

Kültür Sonuçları: Yirmidört atağın 14'ünde (%58,3) etken KNS, 3 atakta (%12.5) S.aureus, 2 atakta (%8.3) E.coli idi. Bir olguda (%4.2) difteroid basil, bir olguda da (%4.2) A.faecalis izole edildi. Üç olguda (%12.5) etken izole edilemedi (Tablo 13). Yirmibir izolatin hepsi hem kanlı agar veya EMB plağında, hem de BHI agar-buyyon besiyerinde üreme gösterdi.

Periton diyaliz sıvısında KNS izole edilen 14 olgunun 13'ünde, cilt sürüntüsünden de antibiyotik duyarlılığı etken ile uyumlu KNS izole edildi. S.aureus'un etken olduğu 3 peritonit olgusunun 2'sinde, boğaz kültürlerinden yine antibiyotik duyarlılığı periton sıvısından izole edilen etken ile uyumlu S.aureus izole edildi. Etkeni E.coli olan olguların birinde hastanın vajen sürüntü kültüründen de E.coli izole edildi. S.aureus'un etken olduğu bir olgu ile difteroid basil ve A.faecalis'in etken olduğu olgularda floradan aynı cins bakteri izole edilmedi. KNS'un etken olduğu bir olguda ise cilt sürüntüsünden izole edilen KNS'un antibiyotik duyarlılığı etken ile uyumlu değildi. Kültür negatif üç olgunun birinde hem kateter çıkış kısmı, hem cilt sürüntüsünden A.faecalis izole edildi; diğer ikisinde beklenen flora bakterileri dışında bakteri üremedi (Tablo 14, 15).

Antibiyotik Duyarlılığı: Sırası ile amikasin, netilmisin, sefazolin, sefaperazon, siprofloksasin, seftriakson, gentamisin ve kloramfenikol peritonit etkeni olarak izole edilen 21 bakterinin 17'sini (%80.9) oluşturan stafilokok suşlarına en etkili antibiyotiklerdi (Tablo 16). Diğer etkenlerden difteroid basil penisilin, ampisilin, seftriakson, kloramfenikol, TMP-SMZ ve amikaseine duyarlı iken linkomisin, gentamisin ve siprofloksasine dirençli idi. Alcalygenes faecalis ise sefaperazon, seftriakson, TMP-SMZ, gentamisin, amikasin ve siprofloksasine duyarlı; ampisilin ve kloramfenikole dirençli bulundu. Escherichia coli suşlarından biri seftriakson, kloramfenikol, gentamisin, amikasin, sefazolin ve siprofloksasine duyarlı, ampisilin ve TMP-SMZ'e dirençli iken; diğeri seftriakson, gentamisin, netilmisin, amikasin ve siprofloksasine duyarlı; ampisilin sefaperazon, kloramfenikol, TMP-SMZ ve sefazoline dirençli idi.

Peritonit etkeni olarak izole edilen bakteriler için tesbit edilen siprofloksasinin MİK'ları Tablo-17'de gösterildi. Etkenlerin %80.9'nu oluşturan stafilokoklar suşları için siprofloksasin MİK'u 0.015-4 mcg/ml arasında idi ve MİK₅₀ 0.12 mcg/ml, MİK₉₀ 4 mcg/ml bulundu (Tablo 17).

Siprofloksasin Düzeyleri: Siprofloksasin ile tedavi edilen olgularda serum ve periton sıvısında siprofloksasin düzeyi tayini için yapılan ön araştırmanın sonuçları Tablo 18'de verildi. Elde edilen grafikte görüldüğü gibi farklı siprofloksasin konsantrasyonları ile elde edilen bakteri üreme önlenim alanı çapları arasında düzgün bir ilişki saptanamadı. Diğer yandan, HPLC ile tespit edilen düzeyler değerlendirildiğinde gerekliliği açık olan 0.4 mcg/ml'den düşük konsantrasyonlar ile bakteri üreme önlenim alanı hiç oluşmadı. Daha küçük ve daha büyük deliciler kullanmak sureti ile değişik hacimde kuyucuk elde edilerek yinelenen çalışmaların sonuçları da konsantrasyon farklarının belirlenmesi açısından yetersiz kaldı. Açıklanan nedenlerle elde edilen sonuçlar referans alınarak serum ve periton diyaliz sıvısında siprofloksasin düzeylerinin tayini mümkün olmadı.

HPLC ile tespit edilen periton sıvısı düzeyleri Tablo 19'da gösterildi. Dört hastada siprofloksasin tabletleri alımı ile birlikte değiştirilen diyaliz torbasında konsantrasyon, bir sonraki torbada saptanan konsantrasyona göre daha yüksek idi (Hasta 1, 4, 5, 7). Bir hastada 2. ve 3. günlerde devamlı olarak çok düşük düzeyde siprofloksasin tespit edilmişti (hasta 2). Bir hastada bir kez olmak üzere oldukça yüksek siprofloksasin düzeyi saptanmıştı (hasta 6). Bir hastada ise çok belirgin günlük değişimler göstermemek üzere düzey, 6. güne kadar çok yavaş artış göstermişti. Belirtilen siprofloksasin düzeyine ait değerler, genel olarak bakıldığında, çalışmamız sırasında peritonit etkeni olarak izole edilen stafilokok suşları için belirlenen MIK_{50} değerinin üzerinde idi.

Tedavi Sonuçları: Yirmidört peritonit atağından 19'unda kültür sonuçları beklenmeden siprofloksasin tedavisine başlandı. Kültür sonuçları elde edildikten sonra 5 olguda, etken siprofloksazine dirençli olduğu için, tedavi planlanan süre beklenmeden kesildi. Kalan 14 olguda tedavi 10 gün sürdürüldü ve semptomlar 2-8 günde (4.79 ± 0.45) geriledi. Üç olguda tedavi

kesildikten sonraki 7-12. günde relaps gelişti (Tablo 20). Tedaviye cevap verip relaps görülmeyen olgu sayısı 11 (%57.9) idi. Seftriakson ile tedavi edilen 5 hastanın 4'ünde semptomlar 2-5 günde (3.5 ± 0.65) geriledi, bir olguda ise hiç gerilemedi. Bir olguda seftriakson tedavisi kesildikten sonraki 21. günde relaps gelişti. Tedavinin başarılı olduğu olgu sayısı 3 (%60) idi. Semptomların gerileme süresi açısından siprofloksasin ve seftriakson tedavileri arasında anlamlı fark ($p > 0.05$) tesbit edilmedi (Mann-Whitney U testi), (Tablo 21).

Siprofloksasin tedavisi uygulanan hastalardan 10'unda yapılan kontrol tetkiklerinin sonuçları Tablo 22 ve 23'te gösterildi. Relaps saptanan 3 olgunun 2'sinde E.coli'nin etken olduğu bir olguda 3., 6. ve 9. günde periton sıvısının hücre içeriğinin daha fazla olduğu dikkati çekti. Relaps gelişen olguların üçünde de etken KNS idi. Bu olgulardan birinde 5. günde semptomlar gerilmesine, 3. günde alınan diyaliz sıvısı örneğinde bakteri ürememesine rağmen sonraki kontrol tetkiklerinde etken üremeye devam etti. Kontrol tetkiklerinden izole edilen bakterinin siprofloksasin ile MIK'u tedavi öncesi izole edilen bakterilerden farklı değildi (0.25 mcg/ml). Relaps saptanıp kontrol kültürlerinden bakteri izole edilemeyen diğer olgularda da relaps sırasında izole edilen bakterilerin siprofloksasin duyarlılığında orijinal izolatlarla göre fark saptanmadı (Tablo 24). Tedavinin 5. gününde tüm semptomları gerileyen bir olguda ise 3. günde hücre sayısı $350/\text{mm}^3$ idi ve aynı gün alınan örnekten KNS izole edildi. Ancak daha sonraki kontrollerinde hücre sayısı normal sınırlarda olan ve bakteri üremeyen bu olguda relaps da saptanmadı.

TABLO-10: Çalışmada Yer Alan Hastalarda CAPD Süresi ve Bu Sürede Gelişen Peritonit Ayak Sayısı

Hasta	CAPD süresi (gün)	Atak sayısı	İlk atağa kadar geçen süre (gün)
1. ÜB	180	1	180
2. MH	371	7	6
3. MA	900	2	58
4. BD	43	1	43
5. MS	19	1	19
6. YA	2	1	2
7. YO	133	2	98
8. AY	121	4	13
9. OK	375	3	90
10. ZA	120	2	101
11. MI	134	2	44
12. SK	43	2	3
13. A Baş.	4	1	4
14. HEY	656	4	160
15. İY	37	1	37
16. EÖ	207	1	207
17. ŞA	96	1	96
18. A Bay.	256	1	256
19. NY	56	3	3
X:	197.526		74.734
St.Hata:	54.089		17.647

TABLO-11: Klinik Değerlendirme İle Tespit Edilen Peritonit Belirti ve Bulguları

Belirti/Bulgu	n=24	%
D.Sıvısı bulanıklığı	24	100
Abdominal ağrı	20	83.3
Abdominal hassasiyet	13	54.2
Bulantı kusma	7	29.2
Yüksek Ateş	6	25
Müsküler defans	3	12.5
Distansiyon	3	12.5
Diyare	1	4.2
Ödem	1	4.2

TABLO-12: Peritonit Ataklarında Tespit Edilen Diyaliz Sıvısı Lökosit Sayısı ve Tipi (24 olguda)

Hasta	Lökosit sayısı/mm3	Nötrofil (%)	Lenfosit (%)	Monosit (%)	Eozinofil (%)
1. ÜB	1600	47	52	1	-
2. MH	1200	60	40	-	-
" (8. Atak)	1400	88	12	-	-
3. MA	660	46	50	4	-
4. BD	1700	74	24	2	-
5. MS	4800	78	22	-	-
6. YA	18000	90	10	-	-
7. YO	5200	88	11	1	-
" (3. atak)	9500	75	23	2	-
8. AY	3800	80	20	-	-
" (5. atak)	1600	65	35	-	-
9. OK	12200	75	24	1	-
10. ZA	550	61	34	5	-
11. MI	550	86	13	-	1
12. SK	5000	60	35	5	-
" (3. atak)	1000	82	17	1	-
13. ABaş.	15600	84	16	-	-
" (2. atak)	1500	54	43	3	-
14. HEY	1800	58	40	2	-
15. İY	400	76	21	2	-
16. EÖ	8000	81	8	1	-
17. ŞA	550	50	48	2	-
18. A Bay.	1800	64	36	-	-
19. NY	400	66	33	1	-
x:	4117.083	70.333	27.792		
St. Hata:	1021.476	2.788	2.745		

TABLO-13: Peritonit Ataklarında Diyaliz Sıvılarının Bakteriyolojik Tetkik Sonuçları (24 olguda)

Hasta	Gram Boyası	Kültür
1. ÜB	gram (+) kok	KNS
2. MH	gram (+) kok	KNS
" (8.atak)	-	S.aureus
3. MA	-	B.üremedi
4. BD	gram (+) kok	S.aureus
5. MS	-	S.aureus
6. YA	-	E.coli
7. YO	-	KNS
" (3. atak)	-	KNS
8. AY	-	B.üremedi
" (5.atak)	-	KNS
9.OK	-	KNS
10. ZA	-	KNS
11. MI	-	KNS
12 SK	-	A.faecalis
" (3.atak)	-	Difteroid b.
13. ABaş.	-	B.üremedi
" (2.atak)	gram (+) kok	KNS
14. HEY	-	KNS
15. İY	-	KNS
16. EÖ	-	E.coli
17. ŞA	gram (+) kok	KNS
18. ABay.	-	KNS
19. NY	-	KNS
Pozitiflik oranı	5/24	21/24
%pozitiflik oranı	20.8	87.5

*KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

TABLO-14: Peritonit Olguların Kateter Çıkış Kısmı Bakteri Kolonizasyonu, Flora Bakterileri ve Etken ile Uyumu

Hasta	Kateter Çıkış kısmı	Boğaz	Clit	Vajen	Etken ile uyumu*
1 ÜB	KNS	NBF	KNS	-	+
2 MH	KNS	NBF	KNS	-	+
" (8.atak)	KNS	NBF	KNS	-	-
3 MA	KNS	NBF	KNS	-	?
4 BD	S.aureus	NBF+S.aureus	KNS	-	+
5 MS	KNS	NBF+S.aureus	KNS	-	+
6 YA	BÜ	NBF	BÜ**	E.coli	+
7 YO	KNS	NBF	Pseudomo.	-	-
" (3. atak)	KNS	NBF	KNS	-	+
8 AY	A.faecalis	NBF	A.faecalis	Laktobasil	?
" (5.atak)	KNS	NBF	KNS	KNS+Kandida	+
9 OK	KNS	NBF	KNS	-	+
10 ZA	KNS	NBF	KNS	KNS	+
11 MI	KNS	NBF	KNS	-	+
12 SK	KNS	NBF	KNS	-	-
" (3.atak)	KNS	NBF	KNS	-	-
13 A Baş.	KNS	NBF	KNS	-	?
" (2.atak)	KNS	NBF	KNS	-	+
14 HEY	KNS	NBF	KNS	-	+
15 İY	KNS	NBF	KNS	-	+
16 EÖ	KNS	NBF	KNS	-	-
17 ŞA	KNS	NBF	KNS	-	+
18 A Bay.	KNS	NBF	KNS	-	+
19 NY	KNS	NBF	KNS	-	+

* Uyum antibiyotik duyarlılığı ile araştırıldı.

** Son 2 saat içinde antiseptik solüsyon ile pansuman yapılmıştı.

(KNS: Koagülaz negatif stafilokok, NBF: Normal boğaz florası, BÜ: Bakteri üremedi, Pseudomo.: Pseudomonas)

TABLO-15: Peritonit Olgularında Diyaliz Sıvısı Kültür Sonuçları ve Etkenlerin Flora* ile İlişkileri (24 Olguda)

Etken	n (%)	Flora ilişkisi(%)
Koagülaz negatif stafilokok	14 (58.3)	13 / 14 (92.9)
S.aureus	3 (12.5)	2 / 3 (66.7)
E.coli	2 (8.3)	1 / 2 (50)
Difteroid basil	1 (4.2)	0 / 1
A.faecalis	1 (4.2)	0 / 1
Kültür negatif	3 (12.5)	-
Toplam	24 (100)	16 / 21 (76.2)

* Cilt, boğaz ve vajen flora bakterileri araştırılmıştır.

TABLO-16:Peritonit etkeni olarak izole edilen stafilokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları (n=17)

Antibiyotik	(n)*	Duyarlı	(%)	Orta duyarlı	(%)	Dirençli	(%)
Penisilin	(17)	4	(23.5)	2	(11.8)	11	(64.7)
Ampisilin	(17)	4	(23.5)	4	(23.5)	9	(52.9)
Linkomisin	(16)	6	(37.5)	1	(6.3)	9	(56.2)
Sefazolin	(12)	10	(83.3)	2	(16.7)	-	
TMP/SMZ	(17)	9	(52.9)	-		8	(47.1)
Kloramfenikol	(17)	12	(70.6)	1	(5.9)	4	(23.5)
Seftriakson	(17)	13	(76.5)	-		4	(23.5)
Sefaperazon	(12)	10	(83.3)	1	(8.3)	1	(8.3)
Gentamisin	(15)	11	(73.3)	2	(13.3)	2	(13.3)
Netilmisin	(11)	10	(90.9)	-		1	(9.1)
Amikasin	(15)	14	(93.3)	1	(6.7)	-	
Siprofloksasin	(17)	13	(76.5)	-		4	(23.5)

*n: İlgili antibiyotik duyarlılığının araştırıldığı suş sayısını göstermektedir. Bazı antibiyotik diskleri devamlı sağlanamadığından bu sayı değişiktir.

TABLO-17: Peritonit etkeni olarak izole edilen bakterilerin siprofloksasin için tespit edilen minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIK)

		Siprofloksasin MIK'u (mcg/ml)									
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	
Etken	(n)										
KNS	(14)	3	-	4	2	1	-	-	1	3	
S.aureus	(3)	-	-	-	2	-	-	-	-	1	
Difteroid basil	(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
E.coli	(2)	1	-	-	-	-	-	-	1	-	
A.faecalis	(1)	1	-	-	-	-	-	-	-	-	

KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

Stafilokok suşları için: MIK sınırları: 0.015 - 4 mcg/ml
 MIK50: 0.12 mcg/ml
 MIK 90: 4 mcg/ml

A- Değişik konsantrasyonlarda siprofloksasin ile elde edilen bakteri* üreme önlenim zon çapları:

SİP kons (mcg/ml)	Üreme önlenim alanı çapı (mm)
16	34
14	31
12	29
10	26
8	28
7	28
6	27
5	25
4	24
3.5	23
3	23
2.5	22
2	21
1.75	21
1.5	20
1.25	17
0.85	18
0.75	13
0.5	10
0.4	11
0.3	Üreme önlenimi oluşmadı
0.25	
0.2	
0.15	

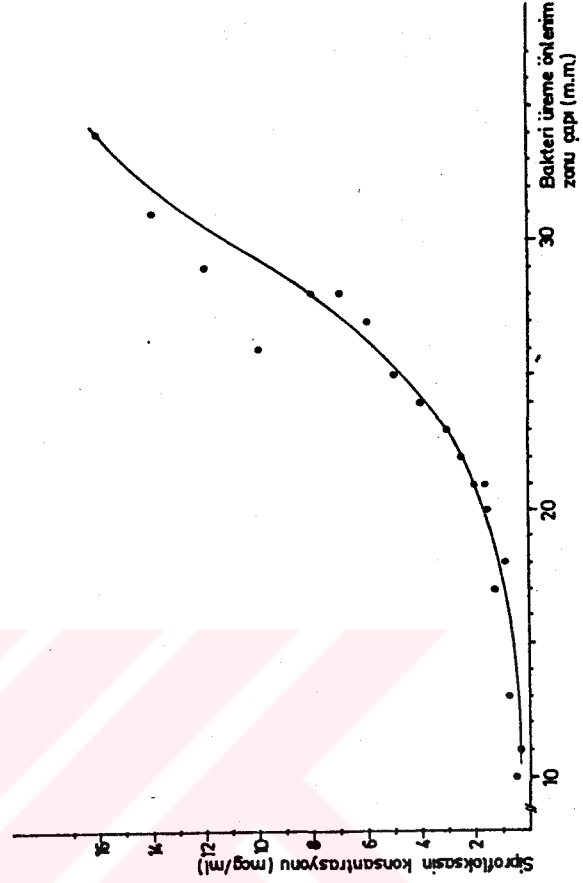
B- 10^{-2} bakteri* diüsyonu ile ve 0.25 mcg/ml konsantrasyon- da siprofloksasin ile

Hacim (ml)	Üreme önlenim alanı çapı (mm)
0.2	27
0.3	34
0.5	36

C- 10^{-2} bakteri* diüsyonu ile ve 0.12 mcg/ml konsantrasyon- da siprofloksasin ile

Hacim (ml)	Üreme önlenim alanı çapı (mm)
0.2	27
0.3	29
0.5	32

D- Değişik konsantrasyonlarda siprofloksasin ile elde edilen üreme önlenim zonu eğrisi



* Bakteri olarak bir olguda izole edilen, 5 mcg siprofloksasin içeren disk ile 42 mm çapta üreme önlenim alanı oluşan KNS suşu kullanıldı

TABLO-19: CAPD peritonit olgularında periton sıvısında siprofloksasin düzeyleri (mcg/ml)

gün	torba	hasta 1	hasta 2	hasta 3	hasta 4	hasta 5	hasta 6	hasta 7	ortalama	s.s.
1	1	0.327	2.743	1.162	1.409	3.224	2.531	2.101	1.93	0.94
1	2	0.297	1.296	0.892	1.961	3.237	-	1.731	1.57	0.92
2	4	1.608	0.511	1.206	2.352	4.454	3.631	2.522	2.33	1.27
2	5	3.163	0.232	1.982	3.924	3.607	5.540	4.047	3.21	1.57
3	8	1.881	0.289	1.749	2.961	4.053	3.676	1.914	2.36	1.20
3	9	3.339	0.909	2.778	3.285	5.802	3.352	3.416	3.27	1.32
6	21	1.701	3.596	2.329	4.597	.*	-	6.703	3.79	1.77
6	22	3.144	2.327	3.525	4.005	-	2.487	4.791	3.38	0.85

*- işareti eksik olan örnekleri göstermektedir.

TABLO-20: Peritonit Olgularında Uygulanan Ampirik Antibiyotik Tedavisi ve Tedaviye Klinik Yanıt

Hasta	Tedavi	Tedavi süresi	Semptomların gerileme süresi
1 ÜB	SIP*	Etken dirençli, kesildi	-
2 MH	SIP	10 gün	3 gün
" (8. atak)	SRO*	8 gün	5 gün
3 MA	SRO	14 gün	gerilemedi
4 BD	SIP	Etken dirençli, kesildi	-
5 MS	SIP	10 gün	4 gün
6 YA	SIP	10 gün	2 gün
7 YO	SRO	10 gün	3 gün
" (3.atak)	SIP	10 gün	5 gün**
8 AY	SRO	7 gün	4 gün**
" (5. atak)	SIP	10 gün	5 gün**
9 OK	SRO	10 gün	2 gün
10 ZA	SIP	10 gün	8 gün**
11 MI	SIP	10 gün	5 gün
12 SK	SIP	10 gün	7 gün
" (3.atak)	SIP	Etken dirençli, kesildi	-
13 ABaş.	SIP	10 gün	6 gün
" (2.atak)	SIP	10 gün	5 gün
14 HEY	SIP	Etken dirençli, kesildi	-
15 İY	SIP	10 gün	2 gün
16 EÖ	SIP	10 gün	5 gün
17 ŞA	SIP	10 gün	5 gün
18 ABay.	SIP	10 gün	5 gün
19 NY	SIP	Etken dirençli, kesildi	-

* SIP: Siprofloksasin (12 saat ara ile günde iki kez 750 p.o.)

SRO: Seftriakson (12 saat ara ile günde iki kez 1 gr i.v. + günde bir kez 1 gr i.p.)

** Tedavi kesildikten sonra relaps gelişen vakaları göstermektedir

TABLO-21: Peritonit Olgularında Ampirik Uygulanan Siprofloksasin ve Seftriakson Tedavileri Sonuçları

	Siprofloksasin	Seftriakson
Olgu sayısı	19	5
Etkeni antibiyotiğe		
dirençli olgu sayısı	5	-
Tedaviye dirençli olgu sayısı	-	1
Relaps gelişen olgu sayısı	3	1
İyileşme sağlanan olgu sayısı	11	3
Semptomların gerileme süresi	4.79±0.45	3.50±0.65
Tedavi başarı oranı	11 / 19	3 / 5
Tedavi başarı yüzdesi	57.9	60

TABLO-22: Peritonit olgularında p.o. siprofloksasin tedavisi sırasında periton diyaliz sıvısında lökosit sayısı (hücre/mm³)

		Tedavinin				
Olgu no	Etken	3. günü	6. günü	9. günü	12. günü	Klinik sonuç
7 b	KNS	150	250	55	20	17. gün relaps
8 b	KNS	-	150	250	10	22. gün relaps
10	KNS	45	20	10	10	19. gün relaps
11	KNS	350	35	10	35	Şifa
12 a	A.faecalis	100	45	10	10	Şifa
13 a		45	75	10	5	Şifa
15	KNS	55	55	65	20	Şifa
16	E.coli	1200	1000	750	85	Şifa
17	KNS	100	10	5	5	Şifa
18	KNS	45	20	5	5	Şifa
X:		232.222	166.000	117.000	20.500	
St. Hata:		125.208	95.582	74.223	7.762	

KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

bakteriyolojik tetkik sonuçları

		Tedavinin				
Olgu no	Etken	3. günü	6. günü	9. günü	12. günü	Klinik sonuç
7 b	KNS	BÜ	KNS	KNS	KNS	17. gün relaps
8 b	KNS	BÜ	BÜ	BÜ	BÜ	22. gün relaps
10	KNS	BÜ	BÜ	BÜ	BÜ	19. gün relaps
11	KNS	KNS	BÜ	BÜ	BÜ	Şifa
12 a	A.faecalis	BÜ	BÜ	BÜ	BÜ	Şifa
13 a	?	BÜ	BÜ	BÜ	BÜ	Şifa
15	KNS	BÜ	BÜ	BÜ	BÜ	Şifa
16	E.coli	BÜ	BÜ	BÜ	BÜ	Şifa
17	KNS	BÜ	BÜ	BÜ	BÜ	Şifa
18	KNS	BÜ	BÜ	BÜ	BÜ	Şifa

- BÜ: bakteriyoloji üremesi, KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

TABLO-24: Relaps gelişen peritonit olgularında etkenlerin siprofloksasine duyarlılıkları

Olgu No	Etken	SIP MIK (mcg/ml)	Klinik sonuç	Relapsta etkenin SIP MIK'u (mcg/ml)
7 b*	KNS	0.25	17. gün relaps	0.25
8 b	KNS	0.12	22. gün relaps	0.12
10	KNS	0.015	19. gün relaps	0.015

KNS: Koagülaz Negatif Stafilokok

Bu olgunun 6., 9., 12., gün yapılan kontrol kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokok suşlarının da siprofloksasin ile MIK'ları 0.25 mcg/ml olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Konu ile ilgili dış ülke kaynaklı literatür incelendiğinde, CAPD sırasında, uygulanan tekniğe göre fark göstermek üzere 8-37 ayda bir peritonit atağı geliştiği görülmektedir (6,7,9,10,11,12,13,14). Hastanemiz nefroloji kliniğinde gerçekleştirilen bir çalışmaya göre her hastada ortalama 4.1 ayda bir peritonit atağı gelişmektedir (104). Çalışmamıza yalnız peritonit gelişen olgular alındığından peritonit sıklığının belirlenmesi mümkün olmadı, ancak hastalarımızın 15'i (%78.9) henüz ilk CAPD yılında idi. CAPD hastalarının 2/3'ünde ilk yılda peritonit geliştiği bildirilmiştir (3,7,15).

Olguların değerlendirilmesi sırasında, peritonit tanısı için en az iki klinik bulgunun varlığı ölçüt alındı ise de tüm olgularda periton diyaliz sıvısı bulanıklığının tespit edilmiş olması; tek başına bu bulgunun varlığında da bakteriyolojik tetkikin gereğine işaret etmektedir. Bu konuya daha önce de dikkat çekilmiştir (1,15,28,33).

CAPD'de periton sıvısında, nötrofil granülosit hakimiyeti ile birlikte milimetreküpte 100 veya daha fazla sayıda hücre tespit edilmesi klinik peritonit tanısı destekler (7,12,25,30,31,32). Ancak CAPD'nin ilk yılında peritonit gelişmeksizin de $500/\text{mm}^3$ hücre bulunabileceği, %70'ini makrofajların oluşturduğu bildirilmiştir (33). Bizim olgularımızdan ikisinde tespit edilen lökosit sayısı ($400/\text{mm}^3$) bu iki sınırın arasındadır ve her ikisi de CAPD'nin ilk yılındaki olgulardır. Her iki olguda da saptanan nötrofil granülosit hakimiyeti peritonit tanısı ile uyumludur. Örnek alımı sırasında torbanın karıştırılmasına rağmen pıhtı oluşumu nedeni ile bu sayı, sıvının içerdiği hücre sayısını tam olarak yansıtamıyor olabilir.

Gram boyama yöntemi ile ancak %20.8 olguda etkenin görülmesine rağmen %87.5 olguda etkenin izole edilmiş olması ile, hızlı bakteriyolojik tanı için yöntemin yeterince duyarlı olmadığını önceki çalışmalar gibi bizim çalışmamız da göstermiştir (10,35,36,41,48,50). Ancak olguların az bir kısmında da olsa, kültür sonuçlarını beklemeden etkene yönelik tedavinin planlanmasını sağlayacağından her olguda uygulanması gerekli gibi görünmektedir.

Etkenin izolasyon şansını arttırmak için, farklı yöntemler bir arada kullanılmıştır (35,53). Çalışmamızda da santrifüj ile etkeni yoğunlaştırma yöntemi ile laboratuvarımızda kullanılan kan kültür sistemi bir arada kullanıldı. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada kan kültür sistemlerinin santrifüjleme ile birlikte kullanımının, kan kültür sisteminin tek başına kullanımına bir üstünlük sağlamadığı bildirilmiştir (52). Ancak çalışmamızda uygulanan santrifüj devri ve süresi bu çalışmaya oranla yüksektir ve bu koşulların izolasyon oranını önemli ölçüde etkilediği değişik araştırmaların sonuçlarından da anlaşılmaktadır (49,50,54). Her ne kadar çalışmamızda yalnız kan kültür sisteminden izole edilen bakteri olmadıysa da, katı besiyerlerinde genellikle düşük sayıda bakteri kolonisi tespit edildiğinden, sonucun güvenilirliği açısından kan kültür sisteminin de santrifüj ile birlikte kullanımı gerekli gibi görünmektedir.

Çalışmamızda 24 olgunun 21'inde etken izole edilmiştir. Bu oran gerek yurt dışında gerekse daha önce hastanemizde rutin kültür yöntemleri ile alınan sonuçlardan daha yüksektir (12,13,31,35,37,41,49,104). Yüzde 12.5 oranındaki başarısızlık genel olarak konsantrasyon yöntemleri ve zenginleştirici besiyeri kullanımı ile alınan sonuçlarla da uyumludur (10,30,36,41,49,51,52). Konsantre besiyeri ile diyaliz torbasının karıştırılması yolu ile tüm hacimin kültürü sonucu izolasyon oranı daha yüksek bulunmuştur (28). Ancak bu yöntem, rutin uygulamaya giremeyecek kadar zaman alıcı ve inkubasyon için yer sorunu doğurabilecek niteliktedir. Ayrıca yalancı pozitiflik

olasılığı da dezavantaj oluşturmaktadır. Kan kültür sistemlerinin kullanımı ile bildirilen daha yüksek izolasyon oranı ise sistemler arasında olabilecek duyarlılık farkı ile ilgili olabilir. Ticari sistemler arasında dahi farklı sonuç alınabilmektedir (62). Ayrıca bu sistemler oldukça pahalıdır.

Bakteriyolojik tetkik öncesinde antibiyotik kullanımının tetkikin başarısını etkilediği bilinmektedir (31,50,54). Bizim kültür negatif peritonit olgularımızdan birinde tetkik öncesi antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Diğer iki olguda ise etken %70.8 olguda olduğu gibi stafilokok türleri olabilir. Stafilokokların, diyaliz sıvısında ilk 48 saatten sonra yavaşlayan üreme hızları ve dolayısıyla sıvıda daha da düşük konsantrasyonda bulunmaları kültür negatifliğinden sorumlu olabilir (28,41,42).

Kısaca, ülkemiz ve hastanemiz koşulları göz önüne alındığında, çalışmamızda uygulanan kültür yönteminin özel bir düzenek gerektirmeyen, ucuz, kolay ve laboratuvar personeli tarafından rutin uygulanabilir nitelikte olduğu söylenebilir.

Olgularımızdan izole edilen gram pozitif ve gram negatif etkenlerin dağılımı önceki araştırma sonuçları ile büyük ölçüde uyum göstermektedir (10,12,13,28,31,34,36,48,104). Ancak bizim çalışmamızda stafilokok dışında izole edilen tek gram pozitif etken difteroid basildir. Ayrıca E.coli ve A.faecalis dışında gram negatif bakteri ya da fungus da izole edilmemiştir. Bu durum, olgu sayımızın önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında az olmasına bağlanabilir.

Etkeni KNS olarak belirlenen 14 peritonit olgusunun 13'ünde, S.aureus'un etken olduğu 3 olgunun 2'sinde ve E.coli'nin etken olduğu 2 olgunun 1'inde etkenlerin flora bakterileri ile ilişkisi gösterilmiştir. Bir olguda KNS ve bir olguda S.aureus olmak üzere iki olguda etken kateter çıkış kısmı sürüntüsünden de izole edildiğinden, kateter infeksiyonuna ikincil gelişmiş peritonit olguları olması olasıdır. Difteroid basilin etken olduğu olguda flora ile

ilişkinin saptanamamış olması, cilt örneğinin yalnız karın cildi üzerinden alınmış olması ile açıklanabilir. E.coli peritonitinden biri ve A.faecalis'in etken olduğu olgular, muhtemelen barsak florasından kaynaklanarak transmural yolla gelişmiş peritonit olguları idi. Antibiyotik duyarlılığı peritonit etkeni ile uyumlu E.coli suşunun vajenden izole edildiği diğer olguda ise infeksiyon barsak florasından kaynaklanan vajinal kolonizasyona ikincil olarak transvajinal yolla gelişmiş olabileceği gibi transmural yolla gelişmesi de olasıdır.

Çalışmamızda tespit edilen peritonit etkenlerinin %80.9'unu oluşturan stafilokok suşlarına en etkili antibiyotik amikasin idi. Netilmisine duyarlı suş oranı da amikasin duyarlı suş oranından az farklı idi. Amikasin, çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarına direncin ülkemizde de düşük (%2-21) olduğu saptanmış, aminoglikozid grubundan bir antibiyotiktir (105,106). Diğer yandan, aminoglikozid grubu antibiyotikler gram negatif bakterilere de yüksek oranda etkilidirler (107,108,109). Ancak özellikle uzun süreli tedavide artan toksisite, aminoglikozid kullanımını, bu hasta grubunda da sınırlandırmaktadır (65).

Çalışmamızda, stafilokok suşlarının sefazolin, sefaperazon, seftriakson ve siprofloksasine duyarlılıkları yaklaşık oranlarda (%76.5-83.3) bulunmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden olan sefaperazon ve seftriaksonun parenteral uygulama zorunluluğu vardır. Birinci kuşak sefalosporinlerden sefazolin bu denli etkili bulunmasına karşın, yurdumuzda izole edilen stafilokok suşlarında %39'a varabilen oranda direnç saptanmıştır (106).

Stafilokokların günümüzde penisilin, ampisilin ve linkomisine yüksek oranda dirençli oldukları bilinmektedir (110). Bizim çalışmamızda da suşların ancak %23.5 - 37.5'i bu antibiyotiklere duyarlı bulundu.

Çalışmada kullanılan iki yöntemden hem disk diffüzyon ve hem de agar dilüsyon yöntemi ile aynı oranda saptanan siprofloksasine dirençli suş

orani, ülkemizde daha önce değişik klinik izolatlarla yapılan çalışma sonuçlarına göre daha yüksektir (87,88,95,96,97,98,99). Bakterilerde tüm antibiyotiklere olduğu gibi siprofloksasine direnç de ülkeden ülkeye ve hastaneden hastaneye farklılık gösterebilir (95,100,106,111,112).

HPLC ile siprofloksasin düzeyi tayini yapılan olgu grubunda, periton sıvısı düzeyleri hastalar arasında fark göstermekle birlikte genel olarak beklenen sınırlardadır (79,80,81). Siprofloksasin diyaliz sıvısı düzeyinin vücut ağırlığı, alüminyum ve magnezyum içeren antasit tedavisi ile değişimi gösterilmiştir (79,81). Çalışmamızda hastaların vücut ağırlığı ve aldıkları tedaviler göz önüne alınmamıştır. Ayrıca serum düzeylerinin de saptanamamış olması nedeni ile hastalar arasında saptanan düzey farklılığına açıklama getirmek mümkün olmamaktadır. Hastaların çoğunda, ard arda alınan örneklerin birinde yüksek, birinde daha düşük siprofloksasin düzeyi saptanmış olması, diyaliz değişiminin 6, tedavinin 12 saat aralıkla yapılmış olmasına bağlı olabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar her diyalizdeğişiminde bir kez olmak üzere, günlük dozun dörde bölünerek verilmesini önermektedirler ve bu şekilde daha düzgün düzey sağlandığını bildirmişlerdir (33,81).

Siprofloksasinin periton diyaliz sıvısında etkinliği gösterilmiştir (76). CAPD sırasında gelişen peritonit olgularında kinolon türevleri ile oral tedavide %76-85 oranında başarı sağlandığı bildirilmektedir (33,37). Stafilocok infeksiyonlarında, büyük kısmı relapslara bağlı olmak üzere bu oran düşebilir (40). Bizim uygulamamızda bu tüm olguların %57.9'unda tedavi başarılı olurken, yalnız stafilocok infeksiyonları için bu oran %50 (7/14) idi. Ancak bizim olgularımızda relaps gelişen üç olguda da etken stafilocok olduğu gibi; etkeni siprofloksasine dirençli bulunduğu için tedavisi değiştirilen olgular da bu farkın oluşmasında rol oynamıştır. Genel olarak başarı oranının önceki çalışma sonuçlarına göre düşüklüğü de yine belirlenen etkenlerin siprofloksasine duyarlılığının beklenenden daha düşük olması ile açıklanabilir. Nitekim etkeni siprofloksasine dirençli olgular değerlendirme dışı bırakıldığında tedavi başarısı stafilocok infeksiyonları için %88.9 (8/9) olmak üzere toplamda %85.7'ye (12/14) yükselmektedir.

CAPD peritonitinin kinolon türevleri ile tedavisi sırasında bakteriyel direnç gelişebileceği bildirilmiştir (33,40). Ancak direnç gelişmeden de tedavi başarısız kalabilir (40). Bu durum etkenin kateter lümenine yapışıp antibiyotik etkisinden korunması ve daha sonra kavitenin bu bölgeden yeniden infekte olması ile açıklanmıştır. Başka bir araştırma sırasında izlenen, kateterin ürokinaz ile muamele edilmesine dek vankomisin tedavisine cevap vermeyen ve daha sonra gerileyen stafilokok peritoniti olgusu bu düşünceyi doğrulamaktadır (33). Fleming ve arkadaşlarının oral siprofloksasin tedavisi ile elde ettiği başarıda (%76) antibiyotik tedavisi öncesi uygulanan periton irrigasyonu ve i.p. heparin ile tedavinin önemli payı var gibi görünmektedir. Her ne kadar relaps yalnız üç vakada tespit edildi ise de, bizim çalışmamızda ek tedavilerin uygulanmamış olması, başarı oranları arasındaki fark açısından anlamlı gibi görünmektedir.

Özetle, uyguladığımız oral siprofloksasin tedavisi ile ideal sonuçlar alınmamış ise de; etkinlik, maliyet, toksisite açısından değerlendirildiğinde alternatif tedaviler ile de bu hasta grubunda ideal sonuç eldesi mümkün gibi görünmemektedir. Gerek tedavinin uygulama kolaylığı, gerek maliyetinin yüksek olmaması avantajları göz önüne alınarak, CAPD peritonit olgularında ampirik tedavi için oral siprofloksasinin iyi bir seçim olacağı söylenebilir. Olası kateter tıkanıklığını veya lümen içi üremeyi ortadan kaldırmak için heparin ve ürokinaz/streptokinaz tedavileri de değerlendirilmelidir.

Bu çalışma, hastanemiz nefroloji kliniğinin CAPD'nin ilk uygulandığı merkez olması nedeni ile ülkemizdeki konu ile ilgili ilk araştırmadır. Gerek kültür yöntemi, gerekse tedavi ülkemiz koşullarında rutin uygulanabilirliği açısından değerlendirilmiştir. CAPD yaygınlaştıkça ve hasta sayısı arttıkça, daha çok sayıda olgunun değerlendirilmesi; yöntem ve ampirik tedavi açısından karşılaştırmalı çalışmaların yapılması mümkün olacaktır.

ÖZET

CAPD tedavisi sırasında gelişen 24 peritonit atağının klinik ve laboratuvar değerlendirmesi yapılarak, periton diyaliz sıvısı santrifüjledikten sonra kanlı agar, EMB ve BHI agar-buyyon kan kültür besiyerlerine ekilmek sureti ile etken araştırılmış; 19 olguda oral siprofloksasin tedavisi uygulanarak tedavinin etkinliği değerlendirilmiş ve 7 olguda periton sıvısında siprofloksasin düzeyi HPLC ile belirlenmiştir.

Gram boyama yöntemi ile olguların 20.8'inde etken belirlenebilmiştir. Yüzde 87.5 olguda etken hem kanlı agar veya EMB besiyerlerinden, hem de BHI agar-buyyon kan kültür besiyerinde izole edilmiştir. Katı plak besiyerlerinde az sayıda bakteri kolonisi oluşumu dikkati çekmiştir.

Yüzde 58.3 olguda etken koagülaz negatif stafilokok, %12.5 olguda S.aureus, %8.3 olguda E.coli %4.2 olguda difteroid basil ve %4.2 olguda, A.faecalis olarak belirlenmiştir. Etkeni belirlenebilen olguların %76.2'sinin floradan kaynaklandığı gösterilmiştir. Belirlenen etkenlere en etkili antibiyotik amikasin iken, siprofloksasine duyarlı suş oranı %76.2 bulunmuştur.

Siprofloksasin tedavisi uygulanan olgulardan %57.9'unda başarı sağlanırken, başarısızlıkların nedeni antibiyotik kesildikten sonra gelişen relapslar ve daha çok etkenin siprofloksasine dirençli olduğu tespit edildikten

sonra tedavinin kesilmesi olmuştur. Relaps gelişen olguların bir tanesinde tedavi sırasında da etken üremeye devam etmiş; hiç birinde etkenin siprofloksasine direnç kazanmadığı görülmüştür.

HPLC ile tespit edilen periton sıvısındaki siprofloksasin düzeyleri etken olarak belirlenen stafilokok suşlarının MIK_{50} değerlerinin üzerinde bulunmuştur.

Tüm bulguların ışığında, kolay uygulanabilirliği, tedavi maliyetinin i.v./i.p. tedavilere oranla düşük oluşu avantajları da göz önüne alınarak, CAPD sırasında gelişen peritonit olgularında ampirik antibiyotik tedavisi için p.o. siprofloksasin uygun bir seçim olarak değerlendirilebilir.



KAYNAKLAR

1. Vas SI: *Infections of continuous ambulatory peritoneal dialysis catheters. Infect Dis Clin North Am* 3 (2): 301-328, 1989
2. Brenner MB, Lazarus JM: *Chronic renal failure: pathophysiologic and clinical considerations in Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11th edition (Ed: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al) New York, Mc Graw Hill Book Company: 1155-1161, 1987).
3. Maher JF: *Physiology of the peritoneum (implications for peritoneal dialysis) Med Clin North Am* 74 (4): 997-1010, 1990
4. Levison ME, Bush LM: *Peritonitis and other intraabdominal infections in Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3rd edition (Ed: Mandell GL, Douglas GJr, Bennet JE). New York, Churchill Livingstone Inc.: 636-669, 1990
5. Read RR, Eberwein P, Dasgupta MK, et al: *Peritonitis in peritoneal dialysis: bacterial colonization by biofilm spread along the catheter surface. Kindey Int* 35: 614-621, 1989

6. Charytan C, Spinowitz BS, Galler M: A comparative study of continuous ambulatory peritoneal dialysis and center hemodialysis. *Arch Intern Med* 146: 1138-1143, 1986
7. Gokal R, King J, Bogle S, et al: Outcome in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis: 4-year analysis of a prospective multicentre study. *Lancet* 14: 115-1109, 1987
8. Piraino B, Bernardini J, Sorkin M: Catheter infections as factor in the transfer of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients to hemodialysis. *Am J Kindey Dis* XIII (5): 365-369, 1989
9. Luza MA, Coles GA, Faller B, et al: Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *New Engl J Med* 322 (8): 505-509, 1990
10. Watson AR, Vigneux A, Bannatyne RM, et al: Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis in children. *CMAJ* 134: 1019-1022, 1986
11. Scalomognia A, Vecchi A, Castelnovo, et al: Long-term incidence of peritonitis in CAPD patients treated by the Y-Set technique: experience in a single center. *Nephron* 55: 24-27, 1989
12. Holley JL, Bernardini J, Piraino B: Continuous cycling peritoneal dialysis is associated with lower rates of catheter infections than continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kindey Dis* XVI (2): 133-136, 1990

13. *Howard RL, Millspaugh J, Teitelbaum I: Adult and pediatric peritonitis rates in a home dialysis program: comparison of continuous ambulatory and continuous cycling peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis XVI (5): 469-472, 1990*
14. *Diaz-Buxo JA: CCPD is even better than CAPD. Kidney Int 28 (suppl 17): 26-28, 1985*
15. *Stablein DM, Nolph KD, Lindblad AS: Timing and characteristics of multiple peritonitis episodes: a report of the National CAPD Registry. Am J Kidney Dis XIV (1): 44-49, 1989*
16. *Holmes CJ, Lewis SL, Kubey WY, et al: Comparison of peritoneal white blood cell parameters from continuous peritoneal dialysis patients with a high or low incidence of peritonitis. Am J Kidney Dis XV (3): 258-264, 1990*
17. *McGregor SJ, Brock JH, Briggs JD, et al: Bactericidal activity of peritoneal macrophages from continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2: 104-108, 1987*
18. *Alobaidi HM, Coles GA, Davies M, et al: Host defence in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the effect of the dialysate on phagocyte function. Nephrol Dial Transplant 1: 16-21, 1986*
19. *Lamperi S, Carozzi S: Suppressor resident peritoneal macrophages and peritonitis incidence in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 44: 219-225, 1986*

20. Lamperi S, Carozzi S: Immunological defences in CAPD. *Blood Purif* 7 (2-3): 126-143, 1989
21. Mc Gregor SJ, Brock JH, Briggs JD, et al: Relationship of IgG, C3 and transferrin with opsonising and bacteriostatic activity of peritoneal fluid from CAPD patients and the incidence of peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2:551-556, 1987
22. Keane WF, Comty Cm, Verbrugh HA, et al: Opsonic deficiency of peritoneal dialysis effluent in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 25: 539-543, 1984
23. Carozzi S, Nasini MG, Schelotto C, et al: Intraperitoneal therapy with interferon-alpha in CAPD patients with relapsing bacterial peritonitis. *ASAIO Trans* 35 (3): 421-423, 1989
24. Tranaeus A, Heimbürger O, Granqvist S: Diverticular disease of the colon: a risk factor for peritonitis in continuous peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 5: 145-147, 1990
25. Marichal JF, Faller B, Brignon P, et al: Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a role for dialysate? *Nephron* 42:167-170, 1986
26. Mac Donald WA, Watts J, Bowmer MI: Factors affecting *Staphylococcus epidermidis* growth in peritoneal dialysis solutions. *J Clin Microbiol* 24 (1): 104-107, 1986

27. Verburgh HA, Keane WF, Conroy WE, et al: Bacterial growth and killing in chronic ambulatory peritoneal dialysis fluids. *J Clin Microbiol* 20 (2): 199-203, 1984
28. Dawson MS, Harford AM, Garner BK, et al: Total volume culture technique for the isolation of microorganisms from continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with peritonitis. *J Clin Microbiol* 22 (3): 391-394, 1985
29. Linton IM, Leahy SI, Thomas GW: *Mycobacterium gastri* peritonitis in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Aust NZ J Med* 16: 224-225, 1986
30. Prowant B, Nolph K, Ryan L, et al: Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: analysis of an 8 year experience. *Nephron* 43: 105-109, 1986
31. Holley JL, Moss AH: A prospective evaluation of blood culture versus standart plate techniques for diagnosing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kindey Dis* XIII (3): 184-188, 1989
32. Holley JL, Bernardini J, Johnston JR, et al: Methicillin-resistant staphylococcal infections in an outpatient peritoneal dialysis program. *Am J Kidney Dis* XVI (2): 142-146, 1990
33. Fleming LW, Phillips G, Stewart WK, et al: Oral ciprofloxacin in the treatment of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 25 (3): 441-448, 1990

34. West TE, Walshe JJ, Krol CP, et al: Staphylococcal peritonitis in patients on continuous peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 23 (5): 809-812, 1986
35. Gould IM, Casewell MW: The laboratory diagnosis of peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Hosp Infec* 7: 155-160, 1986
36. Golper TA, Hartstein AI: Analysis of the causative pathogens in uncomplicated CAPD-associated peritonitis: duration of therapy, relapses and prognosis. *Am J Kidney Dis* VII (2): 141-145, 1986
37. Chan MK, Chau PY, Chan WWN: Oral treatment of peritonitis in CAPD patients with ofloxacin. *Nephrol Dial Transplant* 2: 194-197, 1988
38. Pickering SJ, Fleming SJ, Bowley JA, et al: Urokinase: a treatment for relapsing peritonitis due to coagulase-negative staphylococci. *Nephrol Dial Transplant* 4: 62-65, 1989
39. Chan MK, Chan PCK, Cheng IPK, et al: *Pseudomonas* peritonitis in CAPD patients: characteristics and outcome of treatment. *Nephrol Dial Transplant* 4: 814-817, 1989
40. Rose TF, Ellis-Pegler R, Collins J, et al: Oral pefloxacin mesylate in the treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis associated peritonitis: an open non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 25 (5): 853-859, 1990

41. Poole-Warren LA, Taylor PC, Farrel PC: Laboratory diagnosis of peritonitis in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pathol* 18: 237-239, 1986
42. Sheth NK, Bartell Ca, Roth DA: In vitro study of bacterial growth in continuous ambulatory peritoneal dialysis fluids. *J Clin Microbiol* 23 (6): 1096-1098, 1986
43. Mallat SG, Brensilver JM: Tuberculous peritonitis in a CAPD patient cured with catheter removal: case report, review of the literature and guidelines for treatment and diagnosis. *Am J Kidney Dis* XIII (2): 154-157, 1989
44. Soriano F, Rodriguez-Tudela JL, Gomez-Garez JL, et al: Two possibly related cases of *Mycobacterium fortuitum* peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8 (10): 895-897, 1989
45. Lempert KD: Early diagnosis of peritonitis in patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis (letter). *Lancet* 17: 157, 1981
46. Rubin J, Rodgers WA, Taylor HM, et al: Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 92: 7-13 1980
47. Shah GM, Sabo A, Winer RL, et al: Peritoneal leucocyte response to bacterial peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis. *Int J Art Organs* 13 (1): 44-50, 1990.

48. Beaman M, Solaro L, Mc Gonigle RJS, et al: Vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD peritonitis. *Nephron* 51: 51-55, 1989
49. Kjaeldgaard P, Bahm M, Bremmelgaard A: Continuous ambulatory peritoneal dialysis: microbiological diagnosis in peritonitis. *Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect B* 94: 369-371, 1986
50. Males BM, Walshe JJ, Garringer L, et al: Addi-Check filtration, BACTEC and 10-ml culture methods for recovery of microorganisms from dialysis effluent during episodes of peritonitis. *J Clin Microbiol* 23 (2): 350-353, 1986
51. Ryan S, Fessia S: Improved method for recovery of peritonitis-causing microorganisms from peritoneal dialysate. *J Clin Microbiol* 25 (2): 383-384, 1987
52. Saubolle MA, Sewell DL, Holland MD, et al: Comparison of two commercial broth-culture systems for microbial detection in dialysates of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 12 (6): 457-461, 1989
53. Taylor PC, Poole-Warren LA, Grundy RE: Increased microbial yield from continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis effluent after chemical and physical disruption of phagocytes. *J Clin Microbiol* 25 (3): 580-583, 1987
54. Hachler H, Vogt K, Binswanger U, et al: Centrifugation of 50 ml of peritoneal fluid is sufficient for microbiological examination in

- continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients with peritonitis. Infection 14: 102-104, 1986*
55. *Struijk DG, van Ketel RJ, Krediet RT, et al: Patient viral peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 44: 384, 1986*
 56. *Horton MW, Deeter RG, Sherman RA: Treatment of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Pharm 9 (2): 102-108, 1990*
 57. *Ludlam HA, Noble WC, Marples RR, et al: The epidemiology of peritonitis caused by coagulase-negative staphylococci in continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Med Microbiol 30(3): 167-174, 1989*
 58. *Chan M, Cheng IKP, Ng WSF: A randomized prospective trial of three different regimens of treatment of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis XV (2): 155-159, 1990*
 59. *Piraino B: A review of Staphylococcus aureus exit-site and tunnel infections in peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis XVI (2) 89-95, 1990*
 60. *Morris AJ, Henderson GK, Bremner DA, et al: Relapsing peritonitis in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis due to Corynebacterium aquaticum. J Infect 13: 151-156, 1986*
 61. *Sombolos K, Vas S, Rifkin O, et al: Propionibacteria isolates and asymptomatic infections of the peritoneal effluent in CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 1: 175-178, 1986*

62. Rao GG, Short A, Carmichael DIS: CAPD peritonitis caused by vancomycin-resistant lactobacilli. *Nephrol Dial Transplant* 5: 235-236, 1990
63. Allais JM, Cavalieri SJ, Bierman MH, et al: *Listeria monocytogenes* peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nebr Med J* 74 (10): 1303-1305, 1989
64. Swann RA, Foulkes SJ, Holmes B, et al: "Agrobacterium yellow group" and *Pseudomonas paucimobilis* causing peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pathol* 38: 1293-1299, 1985
65. Bernardini J, Piraino B, Sorkin M: Analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis-related *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Am J Med* 83: 829-832, 1987
66. Woods GL, Hall GS, Schreiber MJ: *Mycobacterium fortuitum* peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 23 (4): 786-788, 1986
67. Merlin TL, Tzamaloukas AH: *Mycobacterium chelonae* peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Pathol* 91 (6): 717-720, 1989
68. Cheng IK, Fang GX, Chan TM, et al: Fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis: report of 27 cases and review of treatment. *Q J Med* 71 (265): 407-416, 1989

69. Guarner J, Del Rio C, Williams P, et al: Fungal peritonitis caused by *Curvularia lunata* in a patient undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med Sci* 298 (5): 320-323, 1989
70. Bilgin S, Türkmen F, Taşçıoğlu J ve ark: Kronik renal yetmezlik nedeniyle periton diyalizi yapılan bir olguda yüksek doz profilaktik antibiyotik kullanımına bağlı *Candida* peritoniti. *ANKEM Derg* 3 (2): 238, 1989
71. Walshe JJ, Morse GD, Janicke DM, et al: Cross-over pharmacokinetic analysis comparing intravenous and intraperitoneal administration of tobramycin. *J Infect Dis* 153 (4): 769-799, 1989
72. Obermiller LE, Tzamaloukas AH, Leymon P, et al: Intravenous vancomycin as initial treatment for gram-positive peritonitis in patients on chronic peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 24 (5): 256-260, 1985
73. Keller E, Reetze P, Schollmeyer P: Drug therapy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 18 (2): 104-117, 1990
74. Dahi K, Walstad RA, Wideroe TE: The effect of peritonitis on the transperitoneal transport of cefuroxime in patients on CAPD treatment. *Nephrol Dial Transplant* 5: 275-281, 1990
75. Drew PJT, Casewell MW, Desai N, et al: Cephalexin for the oral treatment of CAPD peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 13: 153-159, 1984

76. Dharmasena D, Roberts DE, Coles GA, et al: Pharmacokinetics of intraperitoneal ciprofloxacin in patients on CAPD. *J Antimicrob Chemother* 23: 253-259, 1989
77. Rose TF, Bremner DA, Collins J, et al: Plasma and dialysate levels of pefloxacin and its metabolites in CAPD patients with peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 25: 657-664, 1990
78. Mrhar A, Karba R, Drinovec J, et al: Computer simulation of ciprofloxacin pharmacokinetics in patients on CAPD. *Int J Artif Organs* 13 (3): 169-175, 1990
79. Golper TA, Hartstein AI, Morthland VH, et al: Effects of antacids and dialysate dwell times on multiple dose pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 31 (11): 1787-1790, 1987
80. Shalit I, Greenwood RB, Marks MI, et al: Pharmacokinetics of single dose oral ciprofloxacin in patients undergoing chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 30 (1): 152-156, 1986
81. Fleming LW, Moreland TA, Scott AC, et al: Ciprofloxacin in plasma and dialysate after oral therapy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 19: 493-503, 1987
82. Schacht P, Arcieri G, Branolte J, et al: Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection* 16 (suppl 1): 29-43, 1988

83. Zeiler H-J, Beermann D, Wingender W, et al: Bactericidal activity of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin in serum and urine after oral administration to healthy volunteers. *Infection* 16 (suppl 1): 19-23, 1988
84. Neu HC, Davidson S, Briones F: Intravenous/oral ciprofloxacin therapy of infections caused by multiresistant bacteria. *Am J Med* 87 (Suppl 5 A): 209-211, 1989
85. Chau PY, Leung YK, Ng WWS: Comparative in vitro antibacterial activity of ofloxacin and ciprofloxacin against some selected gram positive and gram negative isolates. *Infection* 14 (Suppl 4): 237-239, 1986
86. Barry AL, Jones RN: In vitro activity of ciprofloxacin against gram positive cocci. *Am J Med* 82 (Suppl 4 A): 27-32, 1987
87. Akalın HE, Çelik E, Baykal M ve ark: Metilisine dirençli *Staphylococcus*'ların bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 1 (2): 122, 1987
88. Özkuyumcu C, Durupınar B, Savran F: Klinik örneklerden izole edilen stafilokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 3 (2): 188, 1989
89. Kayser FH, Novak J: In vitro activity of ciprofloxacin against gram positive bacteria: an overview. *Am J Med* 82 (Suppl 4A): 33-39, 1987
90. Whiting JL, Cheng N, Chow A: Interactions of ciprofloxacin with

clindamycin, metronidazole, cefoxitin, cefotaxime and mezlocillin against gram positive and gram negative anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 31 (9): 1379-1382, 1987

91. *Tunçkanat F, Yuluğ N: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen çeşitli gram negatif bakteri türlerine karşı ofloxacin, pefloxacin ve ciprofloxacin'in in vitro aktiviteleri. Mikrobiol Bült 22: 187-192, 1988*
92. *Tunçkanat, Özalp M: Klinik örneklerden izole edilen pseudomonas türlerinin saptanması ve ofloksasin'e karşı duyarlılık durumlarının araştırılması. Mikrobiol Bült 23: 145-149, 1989*
93. *Şener B, Hayran M, Kocagöz T ve ark: Ciprofloxacin'in çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarına karşı in vitro antibakteriyel etkisi ve bu etkinin diğer batı antibiyotiklerle kıyaslanması. Mikrobiol Bül 24: 120-125 1990*
94. *Bergan T, Dalhoff A, Rohwedder R: Pharmacokinetics of ciprofloxacin. Infection 16 (Suppl 1) : 3-10, 1988*
95. *Akalın HE, Köksal İ, Kardeş T ve ark: Çeşitli antibiyotiklerin gram negatif bakterilere in vitro aktiviteleri. ANKEM Derg 1 (1): 79-85, 1987*
96. *Köksal İ: İdrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2 (2): 152, 1989*
97. *Durupınar B, Özkuyumcu C, Savran F: Ciprofloxacin'in gram negatif bakteriler üzerindeki in vitro etkinliğinin diğer antibiyotikler ile karşılaştırılması. ANKEM Derg 3 (2): 182, 1989*

98. Ögütmen R, Yüksel Aİ: *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının geniş spektrumlu antibiyotiklere *in vitro* duyarlılığı. ANKEM Derg 4 (2): 205, 1990
99. Gür D, Akalın HE, Baykal M ve ark: Hastane infeksiyonlarından izole edilen *serratia* ve *acinetobacter*'lerin antibotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2 (2): 133, 1988
100. Şengül M, Anğ Ö: Muayene maddelerinden izole edilen *pseudomonas* cinsinden bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığının saptanması. ANKEM Derg 4 (2): 204, 1990
101. Köksal İ, Koç F, Cırav Z ve ark: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumlarının araştırılması. ANKEM Derg 4 (2): 206, 1990
102. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, et al: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. Am J Clin Pathol 45: 493-496, 1966
103. National Commitee for Clinical Laboratory Standarts: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard. NCCLS publication M7-A. Villanova, Pa.: NCCLS, 1985
104. Karatan O, Erbay B, Duman N ve Ark: CAPD ve komplikasyonları. Ankara Tıp Bülteni 9: 235-244, 1987
105. Çetin ET, Töreci K, Budur S ve ark: Muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin bazı sefalosporin, penisilin grubu antibiyotiklere,

beta laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılan penisilinlere ve ofloksazine duyarlılığı. ANKEM Derg 1 (4): 423-428, 1987

106. Gürler N, Töreci K: Stafilokoklarda antibiyotiklere direnç gelişimi ve yarattığı sorunlar. *İnfeksiyon Derg* 4 (4): 699-716, 1990
107. Kılıç H, Karahan M: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen gram (-) bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 25 (1): 28-35, 1991
108. Durupınar B, Özkuyumcu C: İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 22 (4): 329-333, 1988
109. Durupınar B, Özkuyumcu C, Dikmen N: Yara infeksiyonlarından izole edilen gram negatif bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 23 (3): 238-245, 1989
110. Neu HC: Penicilins. In *Principals and Practice of Infectious Diseases*, 3 rd edition (Ed: Mandell GL, Douglas GJr, Bennet JE). New York, Churchill Livingstone Inc.: 230-245, 1990
111. Öğütmen R, Fetvacı AB: *Pseudomonas* ve *proteus* suşlarının geniş spektrumlu antibiyotiklere in vitro duyarlılığı. ANKEM Derg 4 (2): 204, 1990
112. Durupınar B, Özkuyumcu C, Dikmen N: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı. ANKEM Derg 3 (2): 181, 1989.

TEŞEKKÜR

Çalışma isteği ve meslek sevgisi ile dolu geçirdiğim klinik bakteriyoloji ve infeksiyon hastalıkları ihtisasım süresince engin deneyim ve bilimsel kişiliklerinden olabildiğince yararlanmaya çalıştığım, yetişmemde katkılarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Melahat ONUL ve tüm anabilim dalı öğretim üyelerimize,

Tez çalışmalarımda beni yönlendiren, bilimsel destek sağlayan Sayın Prof. Dr. Gültekin ALTAY, Prof. Dr. Bülent ERBAY ve Prof. Dr. Oktay KARATAN'a minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Bu araştırma sırasındaki yardımlarını unutamiyacağım Dr. Serpil ÜNLÜ ve Dr. Yeşim ÖZEN'e teşekkür edebilmenin mutluluğunu yaşarken Dr. Ömer SEVÜK'ün kısa yaşamında bana ayırdığı değerli zamanları sevgiyle bir kez daha anıyorum.